ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

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

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лица на възраст 12 и повече години
Comirnaty се прилага интрамускулно като единична доза 0,3 ml на лица на възраст 12 и повече години, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19 (вж. точки 4.4 и 5.1).

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 12 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета на възраст 6 месеца и по-големи и деца на възраст под 12 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

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

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

Начин на приложение

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

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

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

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

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

Еднодозови флакони
Еднодозовите флакони Comirnaty съдържат 1 доза ваксина от 0,3 ml.
- Изтеглете единична доза Comirnaty от 0,3 ml.
- Изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Многодозови флакони
Многодозовите флакони Comirnaty съдържат 6 дози ваксина по 0,3 ml. За да се изтеглят 6 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Общи препоръки

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

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

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

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

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

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

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

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

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

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

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в

групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

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

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

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

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

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

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

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

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

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

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

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

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

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

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]

	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[з]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

а. При участници на възраст 5 и повече години се съобщава за по-голяма честота на лимфаденопатия след бустер (≤ 2,8%) доза, отколкото след първоначални (≤ 0,9%) дози от ваксината.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър, през постмаркетинговия период.
з Повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер.

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

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

Ефикасност

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

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното

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

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

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

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

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 2.

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

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

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.
а. N = Брой участници в посочената група.
б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

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

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

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

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

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

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

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

- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

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

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

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

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

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

Имуногенност при участници на възраст 18 и повече години – след бустер доза
Ефективността на една бустер доза Comirnaty се базира на оценка на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50) (USA_WA1/2020) в Проучване 2. В това проучване бустер дозата е приложена 5 до

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

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

Анализ	n	1 месец след бустер доза (95% ДИ)	1 месец след първична серия (95% ДИ)	1 месец след бустер доза - 1 месец след първична серия (97,5% ДИ)	Постигната цел за не по-малка ефикасност (Д/Н)
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT[б])	212[а]	2 466,0[б] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[б] (663,1; 861,2)	3,26[в] (2,76; 3,86)	Д[г]
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%†	200[д]	199[е] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[е] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[ж] (1,0%; 7,9%[з])	Д[и]

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

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

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

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

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста и в двете времеви точки за вземане на проба в рамките на опредения прозорец
б. GMT и 2-страните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 97,5% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности от анализа и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
г. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за GMR е > 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,80.
д. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ на изходно ниво, 1 месец след Доза 2 и 1 месец след бустер дозата в рамките на опредения прозорец. Тези стойности са знаменатели при процентните изчисления.
е. брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената доза/времева точка за вземане на проба. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
ж. Разлика в съотношенията, изразени като процент (1 месец след бустер доза – 1 месец след Доза 2).
з. Коригиран 2-странен ДИ на Wald за разликата в съотношенията, изразена като процент.
и. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за процентната разлика е > -10%.

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

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

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

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

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

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

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

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

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

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

Хетероложна бустер ваксинация с Comirnaty е оценена също и в проучването CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 на бустер ваксинация с трета доза срещу COVID-19, в което 107 възрастни участници (с медиана на възрастта 71 години, интерквартилен диапазон 54 до 77 години) са рандомизирани най-малко 70 дни след 2 дози ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca. След първичната серия с ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca, псевдовирус (див тип), промяната в GMR на NT50-титрите на неутрализиращите антитела се увеличава 21,6 пъти с прилагането на хетероложна бустер доза Comirnaty (n = 95).

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

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

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

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

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

	Доза/ времева точка за вземане на проба[а]	**Подпроучване D (възраст 18 до ≤ 55 години) Comirnaty 30 µg**		**Подпроучване E (възраст > 55 години) Comirnaty 30 µg**	
GMT		**N[б]**	**GMT (95% ДИ[г])**	**N[б]**	**GMT (95% ДИ[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (титър)	1/преди ваксинацията	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 месец	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – референтен щам – NT50 (титър)	1/преди ваксинацията	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 месец	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Степен на серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 4		**N[в]**	**n[д] (%) (95% ДИ[е])**	**N[в]**	**n[д] (%) (95% ДИ[е])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (титър)	1/1 месец	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – референтен щам – NT50 (титър)	1/1 месец	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

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

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
в. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева точка за вземане на проба.

г. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
д. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената времева точка за вземане на проба.
е. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Обща токсичност

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

Генотоксичност/канцерогенност

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

Репродуктивна токсичност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон
2 години, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

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

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

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

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 2-годишния срок на годност.

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

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

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

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения при съхранение в хладилник

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

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

Отворен флакон

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

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Comirnaty дисперсия се доставя в прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче.

Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.
Един многодозов флакон (2,25 ml) съдържа 6 дози по 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

Вид опаковка с еднодозови флакони: 10 флакона.

Видове опаковки с многодозови флакони: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

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

- **Проверете** дали флаконът е със **сиво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия**. (лица на 12 и повече години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.

- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml

- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.
  - Многодозови флакони
    - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
    - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
    - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еднодозови флакони

EU/1/20/1528/013

Многодозови флакони

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

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години)
Comirnaty 10 микрограма/доза се прилага интрамускулно след разреждане като единична доза 0,2 ml на деца на възраст 5 до 11 години, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19 (вж. точки 4.4 и 5.1).

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 5 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Comirnaty 10 микрограма/доза трябва да се прилага само при деца на възраст 5 до 11 години.

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

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

Начин на приложение

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

След разреждане флаконите Comirnaty съдържат 10 дози ваксина по 0,2 ml. За да се изтеглят 10 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на 10 дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

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

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

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Общи препоръки

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

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

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

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

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

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

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

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

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

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

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
В Проучване 3 общо 3 109 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 10 μg и общо 1 538 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 20 май 2022 г., 2 206 (1 481, получили Comirnaty 10 μg, и 725, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза в плацебо-контролирания заслепен период на проследяване. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при участници на възраст 5 до 11 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 5 до 11 години, които са получили 2 дози, са болка на мястото на

инжектиране (> 80%), умора (> 50%), главоболие (> 30%), зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 20%), миалгия, втрисане и диария (> 10 %).

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза
В подгрупа от Проучване 3 общо 2 408 деца на възраст от 5 до 11 години са получили бустер доза Comirnaty 10 μg най-малко 5 месеца (диапазон 5,3 до 19,4 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата във фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г. (медиана на времето на проследяване 6,4 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдаваиня след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години след бустер дозата са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

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

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

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

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

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

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

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при

участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

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

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

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

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

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]
	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]

Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[и]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране[з]
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

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

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

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

Ефикасност

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

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да

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

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

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

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

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 2.

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

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

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

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

a. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

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

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

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

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

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

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

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥ 30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥ 125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород < 300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];

- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

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

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

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

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

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

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

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

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

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

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

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 μg/доза Nа=1 305 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)	**Плацебо Nа=663 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

Направен е анализ за ефикасност на база предварително определени хипотези при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

В анализа за ефикасност на Проучване 3 при деца на възраст 5 до 11 години, без данни за предишна инфекция, са наблюдавани 10 случая при 2 703 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 348 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 88,2% (95% доверителен интервал 76,2; 94,7) през периода, когато вариантът Делта е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 12 случая при

3 018 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 511 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 85,7% (95% доверителен интервал 72,4; 93,2).

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

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

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

		иРНК ваксина срещу COVID-19		
		10 μg/доза 5 до 11 години N^a=264	30 μg/доза 16 до 25 години N^a=253	5 до 11 години/ 16 до 25 години
	Времева точка[б]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[г] (95% ДИ[г])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг”[д] (Д/Н)**
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е] (GMT[в])	1 месец след Доза 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точка[б]	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и] (95% ДИ[й])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг[к] (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е]	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.
а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Обща токсичност

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

Генотоксичност/канцерогенност

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

Репродуктивна токсичност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон
2 години, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

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

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

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 2-годишния срок на годност.

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

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

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

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения по време на съхранение в хладилник

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

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

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

Разреден лекарствен продукт

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

веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

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

- **Проверете** дали флаконът е с **оранжево пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (деца на 5 до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 4 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.

- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,3 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml

- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете 0,2 ml Comirnaty за деца на възраст 5 до 11 години.
  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години без анамнеза за завършен курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или предишна инфекция със SARS-CoV-2
Comirnaty 3 микрограма/доза се прилага интрамускулно след разреждане като първичен курс от 3 дози (по 0,2 ml всяка). Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза, приложена най-малко 8 седмици след втората доза (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години с анамнеза за завършен курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или предишна инфекция със SARS-CoV-2
Comirnaty 3 микрограма/доза се прилага интрамускулно след разреждане като единична доза 0,2 ml на кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 6 месеца до 4 години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Взаимозаменяемост
Първичният курс може да се състои или от Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, или от Comirnaty Omicron XBB.1.5 (или от комбинация), но не трябва да се надвишава общия брой дози, изисквани като първичен курс. Първичният курс трябва да се прилага само веднъж.

Взаимозаменяемостта на Comirnaty с ваксини срещу COVID-19 от други производители не е установена.

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за деца на възраст 5 до 11 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

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

Начин на приложение

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

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

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

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

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

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

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

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Общи препоръки

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

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

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

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

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

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

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

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

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

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

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

За подробна информация относно употребата при лица на възраст над 5 години, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Кърмачета на възраст 6 до 23 месеца – след 3 дози
В анализ на Проучване 3 (фаза 2/3), 2 176 кърмачета (1 458, получили Comirnaty 3 µg и 718, получили плацебо) са на възраст 6 до 23 месеца. На базата на данни от периода на заслепено, плацебо-контролирано проследяване до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г., 720 кърмачета на възраст 6 до 23 месеца, получили първичен курс от 3 дози (483, получили Comirnaty 3 µg и 237, получили плацебо) са проследени за период с медиана 1,7 месеца след третата доза.

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

Деца на възраст 2 до 4 години – след 3 дози
В анализ на Проучване 3 (фаза 2/3) 3 541 деца (2 368, получили Comirnaty 3 µg и 1 173, получили плацебо) са на възраст 2 до 4 години. На базата на данни от периода на заслепено, плацебо-контролирано проследяване до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г., 1 268 деца на възраст 2 до 4 години, получили първичен курс от 3 дози (863, получили Comirnaty 3 µg и 405, получили плацебо) са проследени за период с медиана 2,2 месеца след третата доза.

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

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
В Проучване 3 общо 3 109 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 10 µg и общо 1 538 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 20 май 2022 г., 2 206 (1 481, получили Comirnaty 10 µg, и 725, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза в плацебо-контролирания заслепен период на проследяване. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

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

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза
В подгрупа от Проучване 3 общо 2 408 деца на възраст от 5 до 11 години са получили бустер доза Comirnaty 10 µg най-малко 5 месеца (диапазон 5,3 до 19,4 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата във фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г. (медиана на времето на проследяване 6,4 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдаваиня след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години след бустер дозата са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

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

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

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

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

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

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

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

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

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

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

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

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив[и], пруритус, уртикария, ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	Много чести	Раздразнителност[к]
	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие; сънливост[к]
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]
	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[1]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; чувствителност на мястото на инжектиране[к]; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране[з]
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

а. При участници на възраст 5 и повече години се съобщава за по-голяма честота на лимфаденопатия

след бустер (≤ 2,8%) доза, отколкото след първоначални (≤ 0,9%) дози от ваксината.

б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е “редки”.

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

г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.

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

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

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

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

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

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

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

1. Повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

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

Ефикасност

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

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

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

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

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

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 2.

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

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

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

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

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

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

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

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

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

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

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето (94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

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

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

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 μg/доза Nа=1 305 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)	**Плацебо Nа=663 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

Направен е анализ за ефикасност на база предварително определени хипотези при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

В анализа за ефикасност на Проучване 3 при деца на възраст 5 до 11 години, без данни за предишна инфекция, са наблюдавани 10 случая при 2 703 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 348 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 88,2% (95% доверителен интервал 76,2; 94,7) през периода, когато вариантът Делта е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 12 случая при 3 018 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 511 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 85,7% (95% доверителен интервал 72,4; 93,2).

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

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

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

		иРНК ваксина срещу COVID-19			
		10 µg/доза 5 до 11 години Nа=264	**30 µg/доза 16 до 25 години Nа=253**	**5 до 11 години/ 16 до 25 години**	
	Времева точкаб	**GMTв (95% ДИв)**	**GMTв (95% ДИв)**	**GMRг (95% ДИг)**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг”д (Д/Н)**
Средно геометричен титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%е (GMTв)	1 месец след Доза 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точкаб	**nж (%) (95% ДИз)**	**nж (%) (95% ДИз)**	**Разлика %и (95% ДИй)**	**Постигната цел при „имуно-бриджингк (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%е	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

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

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (при вземане на кръв до 1 месец след Доза 2) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-

свързване [серум] на Визита за Доза 1 и 1 месец след Доза 2, неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визитите за Доза 1 и Доза 2 и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при вземане на кръв на всяка непланирана визита до един месец след Доза 2), както и без анамнеза за COVID-19.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

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

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

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

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

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

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

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

б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).

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

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

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

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

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 3 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 3 µg/доза Nа=873 Случаи n1b Период на наблюдениев (n2г)**	**Плацебо Nа=381 Случаи n1b Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИд)**
6 месеца до 4 години[д]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 до 4 години	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 месеца до 23 месеца	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

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

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след Доза 3) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визитите за Доза 1, 1 месец след Доза 2 (ако са налични) и за Доза 3 (ако са налични), неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 2 и Доза 3 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] на всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 3), както и без анамнеза за COVID-19.
а. N = брой участници в посочената група.
б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 3 до края на периода на наблюдение.
г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за VE е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

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

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

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

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

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

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

SARS-CoV-2 GMTs (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс							
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)[е]							
Възраст	**N[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**N[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**GMR[в,г] (95% ДИ)**
2 до 4 години	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 до 25 години	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 до 4 години/ 16 до 25 години	1,30 (1,13; 1,50)
6 до 23 месеца	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 до 25 години	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 до 23 месеца/ 16 до 25 години	1,19 (1,00; 1,42)
Разлика в процентите на участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс							
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2- NT50 (титър)[е]							
Възраст	**N[а]**	**n[е] (%) (95% ДИ[ж]) (1 месец след Доза 3)**	**Възраст**	**N[а]**	**n[е] (%) (95% ДИ[ж]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**Разлика в серологичния отговор %[з] (95% ДИ[и])[й]**
2 до 4 години	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16 до 25 години	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 до 4 години/ 16 до 25 години	1,2 (1,5, 4,2)
6 до 23 месеца	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 до 25 години	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 до 23 месеца/ 16 до 25 години	1,2 (3,4; 4,2)

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

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни [(при вземането на кръвна проба до 1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3)] за минала инфекция със SARS-CoV-2 [(т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 3 (Проучване 3) и1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3), неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 2 и Доза 3 (Проучване 3) и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при вземането на кръвна проба на всяка непланирана визита до 1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3)], както и без анамнеза за COVID-19.

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

а. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба за GMT и брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както на изходно ниво, така и при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба за оценка на серологичния отговор.

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

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

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Обща токсичност

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

Генотоксичност/канцерогенност

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

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради

различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон
2 години, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

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

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

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 2-годишния срок на годност.

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

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

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

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения по време на съхранение в хладилник

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

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

Разреден лекарствен продукт

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

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Вид опаковка: 10 флакона

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

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

- **Проверете** дали флаконът е с **червеникаво-кафяво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 2 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.

- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 2,2 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml

- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете 0,2 ml Comirnaty за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12

55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/010

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

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

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

Тозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (оригинална). Фамтозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на лица на възраст 12 и повече години.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лица на възраст 12 и повече години
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се прилага интрамускулно като единична доза 0,3 ml на лица на възраст 12 и повече години, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19 (вж. точки 4.4 и 5.1).

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 12 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета на възраст 6 месеца и по-големи и деца на възраст под 12 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

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

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

Начин на приложение

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно (вж. точка 6.6). Да не се разрежда преди употреба.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

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

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

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

Еднодозови флакони
Еднодозовите флакони Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 съдържат 1 доза ваксина от 0,3 ml.
- Изтеглете единична доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 от 0,3 ml.
- Изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Многодозови флакони
Многодозовите флакони Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 съдържат 6 дози ваксина по 0,3 ml. За да се изтеглят 6 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и

игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Общи препоръки

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

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

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

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

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

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

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

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

Имунокомпрометирани лица
Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

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

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 по време на бременност.

Все пак голям обем данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Въз основа на наличните данни при други варианти на ваксината, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в периода на кърмене.

Все пак не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty,

не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се основават на данните за безопасност на ваксините Comirnaty и адаптираните ваксини срещу Omicron.

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

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

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

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

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

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране

(> 90%), умора и главоболие (> 70%), миалгия и втрисане (> 40%), артралгия и пирексия (> 20%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

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

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

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

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (четвърта доза)

В подгрупа от Проучване 5 (Фаза 2/3) 107 участници на възраст 12 до 17 години, 313 участници на възраст 18 до 55 години и 306 участници на възраст 56 и повече години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма) 5,4 до 16,9 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,5 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 12 и повече години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 50%), главоболие (> 40%), болка в мускулите (> 20%), втрисане (> 10%) и болка в ставите (> 10%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 12 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 12 и повече години

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]
	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[з]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

а. При участници на възраст 5 и повече години се съобщава за по-голяма честота на лимфаденопатия след бустер (≤ 2,8%) доза, отколкото след първоначални (≤ 0,9%) дози от ваксината.

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

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

г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър, през постмаркетинговия период.
з Повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер.

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква

както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Имуногенност при участници на възраст 12 и повече години – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 5, 105 участници на възраст 12 до 17 години, 297 участници на възраст 18 до 55 години и 286 участници на възраст 56 и повече години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. При участниците на възраст 12 до 17 години, 18 до 55 години и 56 и повече години съответно 75,2%; 71,7% и 61,5% са позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Анализите на титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron BA.4-5 и срещу референтен щам, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), сред участници на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5 в сравнение с подгрупа участници от Проучване 4, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, показват превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 спрямо Comirnaty на базата на средно геометричното съотношение (GMR) и не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор по отношение на отговора срещу Omicron BA.4-5, както и не по-малка ефикасност на имунния отговор срещу референтния щам на базата на GMR (Таблица 2).

Анализите на NT50 срещу Omicron BA.4/BA.5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5, показват не по-малка ефикасност на отговора срещу Omicron BA.4-5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години по отношение както на GMR, така и на разликата в честотата на серологичен отговор (Таблица 2).

В проучването е оценено и нивото на NT50 срещу Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 и референтните щамове преди ваксинацията и 1 месец след ваксинацията при участници, получили бустер (четвърта доза) (Таблица 3).

Таблица 2. SARS-CoV-2 GMT (NT50) и разлика в процента участници с отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 от Проучване 5 и Comirnaty от подгрупа от Проучване 4 – участници със или без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMT (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Проучване 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**Възраст 18 до 55 години**		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/≥ 56 години**	**Възраст ≥ 56 години Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
	n[а]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[д]	2,91 (2,45; 3,44)[е]
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[ж]

Разлика в процента участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината Възраст ≥ 56 години**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/ ≥ 56 години**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[к])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[к])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[й])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[е]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[м]	26,77 (19,59; 33,95)[н]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (метод на най-малките квадрати); NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

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

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

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

в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализа на логаритмично преобразуване на титрите на неутрализиращите антитела с използване на модел на линейна регресия с термини „неутрализиращи антитела на изходно ниво“ (log скала) и „група според вида на ваксината“ или „възрастова група“.

г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

д. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67.

е. Превъзходство е декларирано, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 1.

ж. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,8.

з. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчисление.

и. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

й. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

к. Разлика в съотношенията, изразена като процент.

л. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), за разликата в съотношенията. Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение.

м. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > -10%.

н. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор > -5%.

Таблица 3. Средно геометрични титри – подгрупи участници, ваксинирани с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, от Проучване 5 —преди и 1 месец след бустер (четвърта доза) – участници на възраст 12 и повече години – със или без данни за инфекция - популация, оценима за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Възраст 12 до 17 години		Възраст 18 до 55 години		Възраст 56 и повече години	
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 месец	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 месец	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

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

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

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

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

г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4-5 на Omicron B.1.1.529).

Comirnaty 30 µg

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

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

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

кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

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

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

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

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 4.

Таблица 4. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

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

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

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

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

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

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 5.

Таблица 5. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

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

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

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.
а. N = Брой участници в посочената група.
б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.
г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

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

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

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

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

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 6), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 6. Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

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

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

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

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

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

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

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

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

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

Имуногенност при участници на възраст 18 и повече години – след бустер доза
Ефективността на една бустер доза Comirnaty се базира на оценка на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50) (USA_WA1/2020) в Проучване 2. В това проучване бустер дозата е приложена 5 до 8 месеца (медиана 7 месеца) след втората доза. В Проучване 2, анализите на NT50 1 месец след бустер дозата, сравнявани с тези 1 месец след първичната серия, при лица на възраст 18 до 55 години без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до

1 месец след бустер ваксинация показват не по-малка ефикасност по отношение както на средно геометричното съотношение (GMR), така и на разликата в степента на серологичен отговор. Серологичният отговор при един участник се определя като постигане на ≥ 4 пъти повишение на NT50 от изходно ниво (преди първичната серия). Тези анализи са обобщени в Таблица 7.

Таблица 7. Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – сравнение на GMR и серологичния отговор 1 месец след бустер доза спрямо 1 месец след първична серия – участници на възраст 18 до 55 години без данни за инфекция до 1 месец след бустер доза* – популация, оценима за имуногенност на бустер доза±

Анализ	n	1 месец след бустер доза (95% ДИ)	1 месец след първична серия (95% ДИ)	1 месец след бустер доза - 1 месец след първична серия (97,5% ДИ)	Постигната цел за не по-малка ефикасност (Д/Н)
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT[б])	212[а]	2 466,0[б] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[б] (663,1; 861,2)	3,26[в] (2,76; 3,86)	Д[г]
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%†	200[д]	199[е] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[е] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[ж] (1,0%; 7,9%[з])	Д[и]

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

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

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

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

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

б. GMT и 2-страните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 97,5% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности от анализа и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
г. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за GMR е > 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,80.
д. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ на изходно ниво, 1 месец след Доза 2 и 1 месец след бустер дозата в рамките на определения прозорец. Тези стойности са знаменатели при процентните изчисления.
е. брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената доза/времева точка за вземане на проба. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
ж. Разлика в съотношенията, изразени като процент (1 месец след бустер доза – 1 месец след Доза 2).
з. Коригиран 2-странен ДИ на Wald за разликата в съотношенията, изразена като процент.
и. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за процентната разлика е > -10%.

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

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

Информацията за относителната ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е представена в Таблица 8. Относителната ефикасност на ваксината при участници със и без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е 94,6% (95% доверителен интервал 88,5% до 97,9%), подобно на тази, наблюдавана при участници без данни за предишна инфекция. Броят на първичните случаи на COVID-19, наблюдавани от 7-мия ден след бустер ваксинацията, е 7 в групата с Comirnaty и 124 в групата с плацебо.

Таблица 8. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация – участници на възраст 16 и повече години без данни за инфекция – популация, оценима за ефикасност

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер доза при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	Comirnaty Nᵃ=4 695 Случаи n1ᵇ Време на наблюдениеᵛ (n2ᵍ)	**Плацебо Nᵃ=4 671 Случаи n1ᵇ Време на наблюдениеᵛ (n2ᵍ)**	**Относителна ефикасност на ваксинатаᵈ % (95% ДИᵉ)**
Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след бустер ваксинацията).

а. N = Брой участници в посочената група.
б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след бустер ваксинацията до края на периода на наблюдение.
г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Относителна ефикасност на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty в сравнение с плацебо групата (без бустер доза).
е. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за относителна ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

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

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

Хетероложна бустер ваксинация с Comirnaty е оценена също и в проучването CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 на бустер ваксинация с трета доза срещу COVID-19, в което 107 възрастни участници (с медиана на възрастта 71 години, интерквартилен диапазон 54 до 77 години) са рандомизирани най-малко 70 дни след 2 дози ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca. След първичната серия с ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca, псевдовирус (див тип), промяната в GMR на NT50-титрите на неутрализиращите антитела се увеличава 21,6 пъти с прилагането на хетероложна бустер доза Comirnaty (n = 95).

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на

белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

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

Репродуктивна токсичност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон
2 години, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

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

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

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

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 2-годишния срок на годност.

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

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

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

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения при съхранение в хладилник

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

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

Отворен флакон

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

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 дисперсия се доставя в прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче.

Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.
Един многодозов флакон (2,25 ml) съдържа 6 дози по 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

Вид опаковка с еднодозови флакони: 10 флакона.

Видове опаковки с многодозови флакони: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е със **сиво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия**. (лица на 12 и повече години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml

- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.

– Многодозови флакони
  - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
  - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
  - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еднодозови флакони

EU/1/20/1528/014

Многодозови флакони

EU/1/20/1528/008
EU/1/20/1528/009

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма**)**/доза концентрат за инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Една доза (0,2 ml) съдържа 5 микрограма тозинамеран (tozinameran) и 5 микрограма фамтозинамеран (famtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).

Тозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (оригинална). Фамтозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron BA. 4-5).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на деца на възраст 5 до 11 години.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години)
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се прилага интрамускулно след разреждане като единична доза 0,2 ml на деца на възраст 5 до 11 години, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19 (вж. точки 4.4 и 5.1).

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 5 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза трябва да се прилага само при деца на възраст 5 до 11 години.

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

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

Начин на приложение

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно след разреждане (вж. точка 6.6).

След разреждане флаконите Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 съдържат 10 дози ваксина по 0,2 ml. За да се изтеглят 10 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на 10 дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

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

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

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

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

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Общи препоръки

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

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

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

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

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

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

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

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването
Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво

нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица
Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

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

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 по време на бременност.

Все пак голям обем данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постналталното развитие (вж. точка 5.3). Въз основа на наличните данни при други варианти на ваксината, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 в периода на кърмене.

Все пак не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се основават на данните за безопасност на ваксините Comirnaty и адаптираните ваксини срещу Omicron.

Comirnaty
Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
В Проучване 3 общо 3 109 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза от първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty 10 μg и общо 1 538 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 20 май 2022 г., 2 206 (1 481, получили Comirnaty 10 μg, и 725, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза в плацебо-контролирания заслепен период на проследяване. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

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

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза
В подгрупа от Проучване 3 общо 2 408 деца на възраст от 5 до 11 години са получили бустер доза Comirnaty 10 μg най-малко 5 месеца (диапазон 5,3 до 19,4 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата във фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г. (медиана на времето на проследяване 6,4 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години след бустер дозата са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

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

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

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 30 μg и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в

групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

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

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

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

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

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

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

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

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron

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

В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 113 участници на възраст 5 до 11 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 μg) 2,6 до 8,5 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,6 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 5 до 11 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%) и болка в мускулите (> 10%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (четвърта доза)

В подгрупа от Проучване 5 (Фаза 2/3) 107 участници на възраст 12 до 17 години, 313 участници на възраст 18 до 55 години и 306 участници на възраст 56 и повече години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 μg) 5,4 до 16,9 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,5 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 12 и повече години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 50%), главоболие (> 40%), болка в мускулите (> 20%), втрисане (> 10%) и болка в ставите (> 10%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 5 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 5 и повече години

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]
	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[и]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране[з]
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

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

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

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

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 6, 103 участници на възраст 5 до 11 години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Резултатите включват данни за имуногенност от подгрупа за сравнение от участници на възраст 5 до 11 години в Проучване 3, получили 3 дози Comirnaty. При участниците на възраст 5 до 11 години, получили четвърта доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, и участниците на възраст 5 до 11 години, получили трета доза Comirnaty, съответно 57,3% и 58,4% са били позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Имунният отговор 1 месец след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква като цяло подобни титри на специфични неутрализиращи антитела срещу Omicron BA.4/BA.5 в сравнение с титрите в групата за сравнение от участници, получили 3 дози Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква също и подобни титри на специфични антитела срещу референтен щам в сравнение с титрите в групата за сравнение.

Резултатите за имуногенност на ваксината след бустер доза при участници на възраст 5 до 11 години са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Проучване 6 – средно геометрично съотношение и средно геометрични титри – участници със и без данни за инфекция – възраст 5 до 11 години – популация, оценима за имуногенност

Тест за неут-ралузация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Група според вида на ваксината (както е определена/рандомизирана)				
		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Доза 4 и 1 месец след Доза 4		Проучване 3 Comirnaty 10 µg Доза 3 и 1 месец след Доза 3		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMR[г] (95% ДИ[г])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[д]	Преди ваксина-цията	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 месец	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Референтен щам - NT50 (титър)[д]	Преди ваксина-цията	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 месец	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

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

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

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

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности за анализа, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани резултати от теста с използване на модел на линейна регресия с логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела на изходно ниво, инфекциозен статус след изходно ниво и група според вида на ваксината като ковариати.

д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

Имуногенност при участници на възраст 12 и повече години – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 5, 105 участници на възраст 12 до 17 години, 297 участници на възраст 18 до 55 години и 286 участници на възраст 56 и повече години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. При участниците на възраст 12 до 17 години, 18 до 55 години и 56 и повече години съответно 75,2%; 71,7% и 61,5% са позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Анализите на титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron BA.4-5 и срещу референтен щам, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), сред участници на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5 в сравнение с подгрупа участници от Проучване 4, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, показват превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 спрямо Comirnaty на базата на средно геометричното съотношение (GMR) и не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор по отношение на отговора срещу Omicron BA.4-5, както и не по-малка ефикасност на имунния отговор срещу референтния щам на базата на GMR (Таблица 3).

Анализите на NT50 срещу Omicron BA.4/BA.5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5, показват не по-малка ефикасност на отговора срещу Omicron BA.4-5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години по отношение както на GMR, така и на разликата в честотата на серологичен отговор (Таблица 3).

В проучването е оценено и нивото на NT50 срещу Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 и референтните щамове преди ваксинацията и 1 месец след ваксинацията при участници, получили бустер (четвърта доза) (Таблица 4).

Таблица 3. SARS-CoV-2 GMT (NT50) и разлика в процента участници с отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 от Проучване 5 и Comirnaty от подгрупа от Проучване 4 – участници със или без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMT (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Проучване 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/≥ 56 години**	**Възраст ≥ 56 години Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**n[а]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[д]	2,91 (2,45; 3,44)[е]
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[ж]
Разлика в процента участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината Възраст ≥ 56 години**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/ ≥ 56 години**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[к])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[к])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[и])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[е]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[м]	26,77 (19,59; 33,95)[н]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

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

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела с използване на модел на линейна регресия с термини „неутрализиращи антитела на изходно ниво“ (log скала) и „група според вида на ваксината“ или „възрастова група“.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).
д. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67.
е. Превъзходство е декларирано, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 1.
ж. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,8.
з. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчисление.
и. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
й. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
к. Разлика в съотношенията, изразена като процент.
л. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), за разликата в съотношенията. Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение.
м. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > -10%.
н. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор > -5%.

Таблица 4. Средно геометрични титри – подгрупи участници, ваксинирани с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, от Проучване 5 —преди и 1 месец след бустер (четвърта доза) – участници на възраст 12 и повече години – със или без данни за инфекция - популация, оценима за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Възраст 12 до 17 години		Възраст 18 до 55 години		Възраст 56 и повече години	
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 месец	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 месец	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

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

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4-5 на Omicron B.1.1.529).

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

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози от първоначално разрешената за употреба иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

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

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

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

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 5.

Таблица 5. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

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

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

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

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

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

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

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 6.

Таблица 6. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

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

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

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

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

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

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

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19

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

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 7), тъй като

броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване > 2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници,

получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

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

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

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето (94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Първоначалните дескриптивни резултати за ефикасността на ваксината при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 са представени в Таблица 8. Не са наблюдавани случаи на COVID-19 нито в групата с ваксината, нито в групата с плацебо при участници с данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Таблица 8. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2: участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – фаза 2/3 –популация, оценима за ефикасност, състояща се от деца на възраст 5 до 11 години

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 μg/доза Nа=1 305 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)	**Плацебо Nа=663 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

Направен е анализ за ефикасност на база предварително определени хипотези при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

В анализа за ефикасност на Проучване 3 при деца на възраст 5 до 11 години, без данни за предишна инфекция, са наблюдавани 10 случая при 2 703 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 348 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 88,2% (95% доверителен интервал 76,2; 94,7) през периода, когато вариантът Делта е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 12 случая при 3 018 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 511 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 85,7% (95% доверителен интервал 72,4; 93,2).

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

GMR на SARS-CoV-2 NT50 1 месец след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) спрямо това при млади възрастни на възраст 16 до 25 години е 1,04 (2-странен 95% ДИ: 0,93; 1,18). Сред участниците без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, 99,2% от децата на възраст 5 до 11 години и 99,2% от участниците на възраст 16 до 25 години имат серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 2. Разликата в съотношението на участниците със серологичен отговор между 2-те възрастови групи (деца – млади възрастни) е 0,0% (2-странен 95% ДИ: -2,0%; 2,2%). Тази информация е представена в Таблица 9.

Таблица 9. Обобщение на средно геометричното съотношение на титрите на неутрализиращите антитела, намаляващи вирусната активност с 50%, и разликата в процентите на участници със серологичен отговор – сравнение между деца на възраст 5 до 11 години (Проучване 3) и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 2 – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ – фаза 2/3 –популация, оценима за имуногенност

		иРНК ваксина срещу COVID-19			
		10 μg/доза 5 до 11 години Nа=264	**30 μg/доза 16 до 25 години Nа=253**	**5 до 11 години/ 16 до 25 години**	
	Времева точка[б]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[г] (95% ДИ[г])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг”[д] (Д/Н)**
Средно геометричен титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е] (GMT[в])	1 месец след Доза 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точка[б]	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и] (95% ДИ[и])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг[к] (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е]	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

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

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (при вземане на кръв до 1 месец след Доза 2) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-

свързване [серум] на Визита за Доза 1 и 1 месец след Доза 2, неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визитите за Доза 1 и Доза 2 и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при вземане на кръв на всяка непланирана визита до един месец след Доза 2), както и без анамнеза за COVID-19.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

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

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

Бустер доза Comirnaty е дадена на 401 произволно избрани участници в Проучване 3. Ефективността на бустер доза при възраст от 5 до 11 години се определя от имуногенността. Тази имуногенност бе оценена чрез NT50 спрямо референтния щам на SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Анализи на NT50 1 месец след бустер доза в сравнение с преди бустер доза демонстрират съществено увеличение на GMTs при лица от 5 до 11-годишна възраст без серологични или вирусологични данни за минала SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след доза 2 и бустер доза. Този анализ е обобщен в таблица 10.

Таблица 10. Обобщение на средно геометричните титри – NT50 – участници без доказателства за инфекция – фаза 2/3 – набор имуногенност – от 5 до 11-годишна възраст –популация оценима за имуногенност

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

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

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Обща токсичност

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

Генотоксичност/канцерогенност

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

Репродуктивна токсичност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон
2 години, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

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

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

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 2-годишния срок на годност.

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

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

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

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения по време на съхранение в хладилник

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

запушалката на флакона.

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

Разреден лекарствен продукт

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

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **оранжево пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (деца на 5 до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 4 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,3 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml

- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 за деца на възраст 5 до 11 години. Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е еднодозов или многодозов флакон със синьо капаче. Да не се разрежда преди употреба.

Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

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

Една доза (0,3 ml) съдържа 5 микрограма тозинамеран (tozinameran) и 5 микрограма фамтозинамеран (famtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).

Тозинамеран е едноверижна, 5’-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (оригинална). Фамтозинамеран е едноверижна, 5’-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия
Ваксината представлява бистра до леко опалесцентна замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на деца на възраст 5 до 11 години.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години)
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се прилага интрамускулно като единична доза 0,3 ml на деца на възраст 5 до 11 години, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19 (вж. точки 4.4 и 5.1).

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 5 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза трябва да се прилага само при деца на възраст 5 до 11 години.

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

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

Начин на приложение

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно (вж. точка 6.6). Да не се разрежда преди употреба.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

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

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

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

Еднодозови флакони
Еднодозовите флакони Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 съдържат 1 доза ваксина от 0,3 ml.
- Изтеглете единична доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 от 0,3 ml.
- Изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Многодозови флакони
Многодозовите флакони Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 съдържат 6 дози ваксина по 0,3 ml. За да се изтеглят 6 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Общи препоръки

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

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

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

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

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

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

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

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

Имунокомпрометирани лица
Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

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

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 по време на бременност.

Все пак голям обем данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Въз основа на наличните данни при други варианти на ваксината, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в периода на кърмене.

Все пак не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty,

не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се основават на данните за безопасност на ваксините Comirnaty и адаптираните ваксини срещу Omicron.

Comirnaty
Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
В Проучване 3 общо 3 109 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза от първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty 10 μg и общо 1 538 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 20 май 2022 г., 2 206 (1 481, получили Comirnaty 10 μg, и 725, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза в плацебо-контролирания заслепен период на проследяване. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

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

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза
В подгрупа от Проучване 3 общо 2 408 деца на възраст от 5 до 11 години са получили бустер доза Comirnaty 10 μg най-малко 5 месеца (диапазон 5,3 до 19,4 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата във фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г. (медиана на времето на проследяване 6,4 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години след бустер дозата са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

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

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции

при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 90%), умора и главоболие (> 70%), миалгия и втрисане (> 40%), артралгия и пирексия (> 20%).

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

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

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

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

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

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

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

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

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 113 участници на възраст 5 до 11 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 до 8,5 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,6 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 5 до 11 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%) и болка в мускулите (> 10%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 5 (Фаза 2/3) 107 участници на възраст 12 до 17 години, 313 участници на възраст 18 до 55 години и 306 участници на възраст 56 и повече години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 до 16,9 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,5 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 12 и повече години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 50%), главоболие (> 40%), болка в мускулите (> 20%), втрисане (> 10%) и болка в ставите (> 10%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 5 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1.Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 5 и повече години

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]
	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[и]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране[з]
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

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

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

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

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron

Имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)

При анализ на подгрупа от Проучване 6, 103 участници на възраст 5 до 11 години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Резултатите включват данни за имуногенност от подгрупа за сравнение от участници на възраст 5 до 11 години в Проучване 3, получили 3 дози Comirnaty. При участниците на възраст 5 до 11 години, получили четвърта доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, и участниците на възраст 5 до 11 години, получили трета доза Comirnaty, съответно 57,3% и 58,4% са били позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Имунният отговор 1 месец след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква като цяло подобни титри на специфични неутрализиращи антитела срещу Omicron BA.4/BA.5 в сравнение с титрите в групата за сравнение от участници, получили 3 дози Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква също и подобни титри на специфични антитела срещу референтен щам в сравнение с титрите в групата за сравнение.

Резултатите за имуногенност на ваксината след бустер доза при участници на възраст 5 до 11 години са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Проучване 6 – средно геометрично съотношение и средно геометрични титри – участници със и без данни за инфекция – възраст 5 до 11 години – популация, оценима за имуногенност

Тест за неут-ерализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Група според вида на ваксината (както е определена/рандомизирана)				
		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Доза 4 и 1 месец след Доза 4		Проучване 3 Comirnaty 10 µg Доза 3 и 1 месец след Доза 3		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMR[г] (95% ДИ[г])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[д]	Преди ваксинацията	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 месец	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Референтен щам - NT50 (титър)[д]	Преди ваксинацията	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 месец	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

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

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

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

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности за анализа, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани резултати от теста с използване на модел на линейна регресия с

логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела на изходно ниво, инфекциозен статус след изходно ниво и група според вида на ваксината като ковариати.

д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

Имуногенност при участници на възраст 12 и повече години – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 5, 105 участници на възраст 12 до 17 години, 297 участници на възраст 18 до 55 години и 286 участници на възраст 56 и повече години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. При участниците на възраст 12 до 17 години, 18 до 55 години и 56 и повече години съответно 75,2%; 71,7% и 61,5% са позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Анализите на титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron BA.4-5 и срещу референтен щам, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), сред участници на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5 в сравнение с подгрупа участници от Проучване 4, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, показват превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 спрямо Comirnaty на базата на средно геометричното съотношение (GMR) и не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор по отношение на отговора срещу Omicron BA.4-5, както и не по-малка ефикасност на имунния отговор срещу референтния щам на базата на GMR (Таблица 3).

Анализите на NT50 срещу Omicron BA.4/BA.5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5, показват не по-малка ефикасност на отговора срещу Omicron BA.4-5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години по отношение както на GMR, така и на разликата в честотата на серологичен отговор (Таблица 3).

В проучването е оценено и нивото на NT50 срещу Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 и референтните щамове преди ваксинацията и 1 месец след ваксинацията при участници, получили бустер (четвърта доза) (Таблица 4).

Таблица 3. SARS-CoV-2 GMT (NT50) и разлика в процента участници с отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 от Проучване 5 и Comirnaty от подгрупа от Проучване 4 – участници със или без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMT (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Проучване 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**Възраст 18 до 55 години**		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/≥ 56 години**	**Възраст ≥ 56 години Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
	n[а]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[д]	2,91 (2,45; 3,44)[е]
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[ж]

Разлика в процента участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината Възраст ≥ 56 години**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/ ≥ 56 години**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[k])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[k])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[й])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[е]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[м]	26,77 (19,59; 33,95)[н]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

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

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

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

в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела с използване на модел на линейна регресия с термини „неутрализиращи антитела на изходно ниво“ (log скала) и „група според вида на ваксината“ или „възрастова група“.

г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

д. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67.

е. Превъзходство е декларирано, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 1.

ж. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,8.

з. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчисление.

и. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

й. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

к. Разлика в съотношенията, изразена като процент.

л. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), за разликата в съотношенията. Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение.

м. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > -10%.

н. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор > -5%.

Таблица 4. Средно геометрични титри – подгрупи участници, ваксинирани с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, от Проучване 5 —преди и 1 месец след бустер (четвърта доза) – участници на възраст 12 и повече години – със или без данни за инфекция - популация, оценима за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Възраст 12 до 17 години		Възраст 18 до 55 години		Възраст 56 и повече години	
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 месец	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 месец	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

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

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

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

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

г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4-5 на Omicron B.1.1.529).

Comirnaty

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

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

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

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

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

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

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 5.

Таблица 5. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

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

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

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

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

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

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

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 6.

Таблица 6. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

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

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

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

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

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

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

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

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 7), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

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

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

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

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

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

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

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

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

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

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

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето

(94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Първоначалните дескриптивни резултати за ефикасността на ваксината при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 са представени в Таблица 8. Не са наблюдавани случаи на COVID-19 нито в групата с ваксината, нито в групата с плацебо при участници с данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Таблица 8. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2: участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – фаза 2/3 –популация, оценима за ефикасност, състояща се от деца на възраст 5 до 11 години

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 μg/доза Nа=1 305 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)	**Плацебо Nа=663 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

Направен е анализ за ефикасност на база предварително определени хипотези при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

В анализа за ефикасност на Проучване 3 при деца на възраст 5 до 11 години, без данни за предишна инфекция, са наблюдавани 10 случая при 2 703 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 348 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 88,2% (95% доверителен интервал 76,2; 94,7) през периода, когато вариантът Делта е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 12 случая при 3 018 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 511 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 85,7% (95% доверителен интервал 72,4; 93,2).

В Проучване 3 при анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници е демонстрирана ефективност с помощта на „имунологичен бриджинг“ на имунни отговори за сравнение на деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) в частта фаза 2/3 на Проучване 3 с участници на възраст 16 до 25 години в

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

GMR на SARS-CoV-2 NT50 1 месец след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) спрямо това при млади възрастни на възраст 16 до 25 години е 1,04 (2-странен 95% ДИ: 0,93; 1,18). Сред участниците без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, 99,2% от децата на възраст 5 до 11 години и 99,2% от участниците на възраст 16 до 25 години имат серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 2. Разликата в съотношението на участниците със серологичен отговор между 2-те възрастови групи (деца – млади възрастни) е 0,0% (2-странен 95% ДИ: -2,0%; 2,2%). Тази информация е представена в Таблица 9.

Таблица 9. Обобщение на средно геометричното съотношение на титрите на неутрализиращите антитела, намаляващи вирусната активност с 50%, и разликата в процентите на участници със серологичен отговор – сравнение между деца на възраст 5 до 11 години (Проучване 3) и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 2 – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ – фаза 2/3 –популация, оценима за имуногенност

		иРНК ваксина срещу COVID-19		
		10 μg/доза 5 до 11 години N[а]=264	30 μg/доза 16 до 25 години N[а]=253	5 до 11 години/ 16 до 25 години
	Времева точка[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMR[г] (95% ДИ[г])	Постигната цел при „имуно-бриджинг”[д] (Д/Н)
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е] (GMT[в])	1 месец след Доза 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точка[б]	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и] (95% ДИ[й])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг[к] (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е]	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

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

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

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

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

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

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

Бустер доза Comirnaty е дадена на 401 произволно избрани участници в Проучване 3. Ефективността на бустер доза при възраст от 5 до 11 години се определя от имуногенността. Тази имуногенност бе оценена чрез NT50 спрямо референтния щам на SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Анализи на NT50 1 месец след бустер доза в сравнение с преди бустер доза демонстрират съществено увеличение на GMTs при лица от 5 до 11-годишна възраст без серологични или вирусологични данни за минала SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след доза 2 и бустер доза. Този анализ е обобщен в таблица 10.

Таблица 10. Обобщение на средно геометричните титри – NT50 – участници без доказателства за инфекция – фаза 2/3 – набор имуногенност – от 5 до 11-годишна възраст –популация оценима за имуногенност

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

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.
а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Обща токсичност

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

Генотоксичност/канцерогенност

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

Репродуктивна токсичност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон
18 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

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

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

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

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 18-месечния срок на годност.

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

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

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

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

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

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

Отворен флакон

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

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 дисперсия се доставя в прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се синьо пластмасово капаче.

Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.
Един многодозов флакон (2,25 ml) съдържа 6 дози по 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

Вид опаковка с еднодозови флакони: 10 флакона.

Вид опаковка с многодозови флакони: 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е със **синьо пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза инжекционна дисперсия**. (деца на 5 до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml

- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява бистра до леко опалесцентна дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.
  - Многодозови флакони
    - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
    - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
    - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 за деца на възраст 5 до 11 години.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еднодозови флакони

EU/1/20/1528/015

Многодозови флакони

EU/1/20/1528/016

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Една доза (0,2 ml) съдържа 1,5 микрограма тозинамеран (tozinameran) и 1,5 микрограма фамтозинамеран (famtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).

Тозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (оригинална). Фамтозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години без анамнеза за завършен курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или предишна инфекция със SARS-CoV-2
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза се прилага интрамускулно след разреждане като първичен курс от 3 дози (по 0,2 ml всяка). Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза, приложена най-малко 8 седмици след втората доза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Ако едно дете навърши 5 години в интервала между приложението на дозите от първичния курс, това дете трябва да завърши първичния курс на същото дозово ниво от 3 микрограма или 1,5/1,5 микрограма.

Кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години с анамнеза за завършен курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или предишна инфекция със SARS-CoV-2
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма/доза) се прилага интрамускулно след разреждане като единична доза 0,2 ml на кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 6 месеца до 4 години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Взаимозаменяемост
Първичният курс може да се състои или от Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, или от Comirnaty Omicron XBB.1.5 (или от комбинация), но не трябва да се надвишава общия брой дози, изисквани като първичен курс. Първичният курс трябва да се прилага само веднъж.

Взаимозаменяемостта на Comirnaty с ваксини срещу COVID-19 от други производители не е установена.

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за деца на възраст 5 до 11 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

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

Начин на приложение

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно след разреждане (вж. точка 6.6).

След разреждане флаконите Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 съдържат 10 дози ваксина по 0,2 ml. За да се изтеглят 10 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на 10 дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.

- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

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

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

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

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

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Общи препоръки

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

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

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

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

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

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

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

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

Имунокомпрометирани лица
Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

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

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия не е предназначена за лица на възраст над 5 години.

За подробна информация относно употребата при лица на възраст над 5 години, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се основават на данните за безопасност на ваксините Comirnaty и адаптираните ваксини срещу Omicron.

Comirnaty
Кърмачета на възраст 6 до 23 месеца – след 3 дози
В анализ на Проучване 3 (фаза 2/3), 2 176 кърмачета (1 458, получили първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty 3 µg и 718, получили плацебо) са на възраст 6 до 23 месеца. На базата на данни от периода на заслепено, плацебо-контролирано проследяване до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г., 720 кърмачета на възраст 6 до 23 месеца, получили първичен курс от 3 дози (483, получили Comirnaty 3 µg и 237, получили плацебо) са проследени за период с медиана 1,7 месеца след третата доза.

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

Деца на възраст 2 до 4 години – след 3 дози
В анализ на Проучване 3 (фаза 2/3) 3 541 деца (2 368, получили Comirnaty 3 µg и 1 173, получили плацебо) са на възраст 2 до 4 години. На базата на данни от периода на заслепено, плацебо-контролирано проследяване до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г., 1 268 деца на възраст 2 до 4 години, получили първичен курс от 3 дози (863, получили Comirnaty 3 µg и 405, получили плацебо) са проследени за период с медиана 2,2 месеца след третата доза.

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

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
В Проучване 3 общо 3 109 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 10 µg и общо 1 538 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 20 май 2022 г., 2 206 (1 481, получили Comirnaty 10 µg, и 725, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза в плацебо-контролирания заслепен период на проследяване. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

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

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза
В подгрупа от Проучване 3 общо 2 408 деца на възраст от 5 до 11 години са получили бустер доза Comirnaty 10 µg най-малко 5 месеца (диапазон 5,3 до 19,4 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата във фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г. (медиана на времето на проследяване 6,4 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години след бустер дозата

са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

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

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

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

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

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

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

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

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

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

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

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Кърмачета на възраст 6 до 23 месеца – след бустера (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 39 участници на възраст 6 до 23 месеца, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 до 8,6 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,7 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 6 до 23 месеца са раздразнителност (> 20%), понижен апетит (> 10%) и сънливост (> 10%).

Деца на възраст 2 до 4 години – след бустера (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 124 участници на възраст 2 до 4 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,2 до 8,6 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,8 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 2 до 4 години са болка на мястото на инжектиране (> 30%) и умора (> 20%).

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 113 участници на възраст 5 до 11 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 до 8,5 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,6 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на

възраст 5 до 11 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%) и болка в мускулите (> 10%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 5 (Фаза 2/3) 107 участници на възраст 12 до 17 години, 313 участници на възраст 18 до 55 години и 306 участници на възраст 56 и повече години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 μg) 5,4 до 16,9 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,5 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 12 и повече години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 50%), главоболие (> 40%), болка в мускулите (> 20%), втрисане (> 10%) и болка в ставите (> 10%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит, при лица на възраст 6 месеца и по-големи, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 6 месеца и по-големи

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив[и], пруритус, уртикария, ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	Много чести	Раздразнителност[к]
	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие; сънливост[к]
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]
	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на	С неизвестна	Тежко менструално кървене[л]

възпроизводителната система и гърдата	честота	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; чувствителност на мястото на инжектиране[к]; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране[з]
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

а. При участници на възраст 5 и повече години се съобщава за по-голяма честота на лимфаденопатия след бустер (≤ 2,8%) доза, отколкото след първоначални (≤ 0,9%) дози от ваксината.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е “редки”.
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър, през постмаркетинговия период.
з. Зачервяване на мястото на инжектиране възниква с по-голяма честота (много чести) при участници на възраст 6 месеца до 11 години.
и. Категорията по честота за обрив е „чести“ при участници на възраст 6 до 23 месеца.
й Категорията по честота за понижен апетит е „много чести“ при участници на възраст 6 до 23 месеца.
к „Раздразнителност“, „чувствителност на мястото на инжектиране“ и „сънливост“ се отнасят за участници на възраст 6 до 23 месеца.
л Повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

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

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Имуногенност при кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 6, 60 участници на възраст 6 месеца до 4 години са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg), след като са получили 3 предишни дози Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за дисперсия. Резултатите включват данни за имуногенност от подгрупа за сравнение от участници на възраст 6 месеца до 4 години в Проучване 3, получили 3 дози Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за дисперсия.

На 1-вия месец след бустер доза (четвърта доза), бустер доза с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) предизвиква по-високи титри на специфични неутрализиращи антитела срещу Omicron BA.4-5 (независимо от SARS-CoV-2 статуса на изходно ниво) в сравнение с титрите в групата за сравнение от участници, получили 3 дози Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за дисперсия. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) предизвиква също и подобни титри на специфични антитела срещу референтен щам в групата за сравнение.

Резултатите за имуногенност на ваксината след бустер доза при участници на възраст 6 месеца до 4 години са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Средно геометрични титри – Подгрупа от проучване 6 – участници със и без данни за инфекция – възраст 6 месеца до 4 години – популация, оценима за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-	Възрастова група	Времева точка за вземане на проба[а]	Група според вида на ваксината (както е определена/рандомизирана)			
			Проучване 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg Доза 4 и 1 месец след Доза 4		Проучване 3 Comirnaty 3 µg Доза 3 и 1 месец след Доза 3	
			n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[г])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	6 месеца до 4 години	Преди ваксинацията	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 месец	58	1 695,2 (1 151,8; 2 494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Референтен щам - NT50 (титър)[г]	6 месеца до 4 години	Преди ваксинацията	57	2 678,1 (1 913,0; 3 749,2)	53	776,8 (536,4; 1 125,0)
		1 месец	58	9 733,0 (7 708,2; 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4; 11 356,8)

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

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

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

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

г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

Имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)

При анализ на подгрупа от Проучване 6, 103 участници на възраст 5 до 11 години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Резултатите включват данни за имуногенност от подгрупа за сравнение от участници на възраст 5 до 11 години в Проучване 3, получили 3 дози Comirnaty. При участниците на възраст 5 до 11 години, получили четвърта доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, и участниците на възраст 5 до 11 години, получили трета доза Comirnaty, съответно 57,3% и 58,4% са били позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Имунният отговор 1 месец след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква като цяло подобни титри на специфични неутрализиращи антитела срещу Omicron BA.4/BA.5 в сравнение с титрите в групата за сравнение от участници, получили 3 дози Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква също и подобни титри на специфични антитела срещу референтен щам в сравнение с титрите в групата за сравнение.

Резултатите за имуногенност на ваксината след бустер доза при участници на възраст 5 до 11 години са представени в Таблица 3.

Таблица 3. Проучване 6 – средно геометрично съотношение и средно геометрични титри – участници със и без данни за инфекция – възраст 5 до 11 години – популация, оценима за имуногенност

Тест за неут-ралузация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Група според вида на ваксината (както е определена/рандомизирана)				
		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Доза 4 и 1 месец след Доза 4		Проучване 3 Comirnaty 10 µg Доза 3 и 1 месец след Доза 3		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMR[г] (95% ДИ[г])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[д]	Преди ваксина-цията	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 месец	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Референтен щам - NT50 (титър)[д]	Преди ваксина-цията	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 месец	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

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

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

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

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности за анализа, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани резултати от теста с използване на модел на линейна регресия с логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела на изходно ниво, инфекциозен статус след изходно ниво и група според вида на ваксината като ковариати.

д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

Имуногенност при участници на възраст 12 и повече години – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 5, 105 участници на възраст 12 до 17 години, 297 участници на възраст 18 до 55 години и 286 участници на възраст 56 и повече години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. При участниците на възраст 12 до 17 години, 18 до 55 години и 56 и повече години съответно 75,2%; 71,7% и 61,5% са позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Анализите на титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron BA.4-5 и срещу референтен щам, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), сред участници на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5 в сравнение с подгрупа участници от Проучване 4, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, показват превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 спрямо Comirnaty на базата на средно геометричното съотношение (GMR) и не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор по отношение на отговора срещу Omicron BA.4-5, както и не по-малка ефикасност на имунния отговор срещу референтния щам на базата на GMR (Таблица 4).

Анализите на NT50 срещу Omicron BA.4/BA.5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5, показват не по-малка ефикасност на отговора срещу Omicron BA.4-5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години по отношение както на GMR, така и на разликата в честотата на серологичен отговор (Таблица 4).

В проучването е оценено и нивото на NT50 срещу Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 и референтните щамове преди ваксинацията и 1 месец след ваксинацията при участници, получили бустер (четвърта доза) (Таблица 5).

Таблица 4. SARS-CoV-2 GMT (NT50) и разлика в процента участници с отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 от Проучване 5 и Comirnaty от подгрупа от Проучване 4 – участници със или без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMT (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Проучване 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**Възраст 18 до 55 години**		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/≥ 56 години**	**Възраст ≥ 56 години Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
	n[а]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[д]	2,91 (2,45; 3,44)[е]
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[ж]
Разлика в процента участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината Възраст ≥ 56 години**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/ ≥ 56 години**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[k])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[k])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[и])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[е]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[м]	26,77 (19,59; 33,95)[н]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

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

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела с използване на модел на линейна регресия с термини „неутрализиращи антитела на изходно ниво“ (log скала) и „група според вида на ваксината“ или „възрастова група“.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).
д. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67.
е. Превъзходство е декларирано, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 1.
ж. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,8.
з. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчисление.
и. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
й. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
к. Разлика в съотношенията, изразена като процент.
л. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), за разликата в съотношенията. Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение.
м. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > -10%.
н. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор > -5%.

Таблица 5. Средно геометрични титри – подгрупи участници, ваксинирани с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, от Проучване 5 —преди и 1 месец след бустер (четвърта доза) – участници на възраст 12 и повече години – със или без данни за инфекция - популация, оценима за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Възраст 12 до 17 години		Възраст 18 до 55 години		Възраст 56 и повече години	
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 месец	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 месец	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

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

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4-5 на Omicron B.1.1.529).

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

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози от първоначално разрешената за употреба иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

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

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

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

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 6.

Таблица 6. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

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

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

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

а. N = Брой участници в посочената група.

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

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

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

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

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 7.

Таблица 7. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19

Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 8), тъй като

броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 8. Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥ 30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥ 125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород < 300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.

д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.

е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.

ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване > 2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници,

получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е > 0,67.

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето (94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Първоначални дескриптивни резултати за ефикасността на ваксината при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 са представени в Таблица 9. Не са наблюдавани случаи на COVID-19 нито в групата с ваксината, нито в групата с плацебо при участници с данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Таблица 9. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2: участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – фаза 2/3 –популация, оценима за ефикасност, състояща се от деца на възраст 5 до 11 години

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 μg/доза Nа=1 305 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)	**Плацебо Nа=663 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2), и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

Направен е анализ за ефикасност на база предварително определени хипотези при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

В анализа за ефикасност на Проучване 3 при деца на възраст 5 до 11 години, без данни за предишна инфекция, са наблюдавани 10 случая при 2 703 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 348 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 88,2% (95% доверителен интервал 76,2; 94,7) през периода, когато вариантът Делта е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 12 случая при 3 018 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 511 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 85,7% (95% доверителен интервал 72,4; 93,2).

В Проучване 3 при анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници е демонстрирана ефективност с помощта на „имунологичен бриджинг“ на имунни отговори за сравнение на деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) в частта фаза 2/3 на Проучване 3 с участници на възраст 16 до 25 години в частта фаза 2/3 на Проучване 2, които са без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2 и които отговарят на предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ както по отношение на средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR), така и по отношение на разликата в серологичния отговор, определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво (преди Доза 1).

GMR на SARS-CoV-2 NT50 1 месец след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) спрямо това при млади възрастни на възраст 16 до 25 години е 1,04 (2-странен 95% ДИ: 0,93; 1,18). Сред участниците без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, 99,2% от децата на възраст 5 до 11 години и 99,2% от участниците на възраст 16 до 25 години имат серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 2. Разликата в съотношението на участниците със серологичен отговор между 2-те възрастови групи (деца – млади възрастни) е 0,0% (2-странен 95% ДИ: -2,0%; 2,2%). Тази информация е представена в Таблица 10.

Таблица 10. Обобщение на средно геометричното съотношение на титрите на неутрализиращите антитела, намаляващи вирусната активност с 50%, и разликата в процентите на участници със серологичен отговор – сравнение между деца на възраст 5 до 11 години (Проучване 3) и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 2 – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ – фаза 2/3 –популация, оценима за имуногенност

		иРНК ваксина срещу COVID-19			
		10 μg/доза 5 до 11 години Nа=264	**30 μg/доза 16 до 25 години Nа=253**	**5 до 11 години/ 16 до 25 години**	
	Времева точка[б]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[г] (95% ДИ[г])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг”[д] (Д/Н)**
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е] (GMT[в])	1 месец след Доза 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точка[б]	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и] (95% ДИ[й])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг[к] (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е]	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (при вземане на кръв до 1 месец след Доза 2) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-

свързване [серум] на Визита за Доза 1 и 1 месец след Доза 2, неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визитите за Доза 1 и Доза 2 и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при вземане на кръв на всяка непланирана визита до един месец след Доза 2), както и без анамнеза за COVID-19.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста преди ваксинацията и 1 месец след Доза 2. Тези стойности също така са знаменатели, използвани при процентните изчисления за степента на серологичен отговор.
б. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
д. „Имунологочен бриджинг“ на базата на GMT е деклариран, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка на GMR ≥ 0,8.
е. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
ж. n = Брой участници със серологичен отговор на базата на NT50 1 месец след Доза 2.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
и. Разлика в съотношенията, изразени като процент (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години).
й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
к. „Имунологичен бриджинг“, базиран на степента на серологичен отговор, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в серологичния отговор е по-голяма от -10,0%.

Имуногренност при деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. 5 до под 12-годишна възраст) – след бустер доза

Бустер доза Comirnaty е дадена на 401 произволно избрани участници в Проучване 3. Ефективността на бустер доза при възраст от 5 до 11 години се определя от имуногенността. Тази имуногенност бе оценена чрез NT50 спрямо референтния щам на SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Анализи на NT50 1 месец след бустер доза в сравнение с преди бустер доза демонстрират съществено увеличение на GMTs при лица от 5 до 11-годишна възраст без серологични или вирусологични данни за минала SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след доза 2 и бустер доза. Този анализ е обобщен в таблица 11.

Таблица 11. Обобщение на средно геометричните титри – NT50 – участници без доказателства за инфекция – фаза 2/3 – набор имуногенност – от 5 до 11-годишна възраст –популация оценима за имуногенност

	Времева точка за вземане на проба[а]		
Анализ	**1 месец след бустер доза (n[б]=67)** **GMT[в] (95% ДИ[в])**	**1 месец след доза 2 (n[б]=96)** **GMT[в] (95% ДИ[в])**	**1 месец след бустер доза/ 1 месец след доза 2** **GMR[г] (95% ДИ[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).

Ефикасност и имуногенност на първичен курс от 3 дози при кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години

Анализът за ефикасност при Проучване 3 е извършен в комбинираната популация от участници на възраст 6 месеца до 4 години на базата на потвърдени случаи сред 873 участници в групата с иРНК ваксина срещу COVID-19 и 381 участници в групата с плацебо (съотношение при рандомизацията 2:1), получили всичките 3 дози от интервенцията по проучването по времето на периода на заслепено проследяване, когато вариантът Omicron на SARS-CoV-2 (BA.2) е доминиращ циркулиращ вариант (дата на заключване на данните 17 юни 2022 г.).

Резултатите за ефикасността на ваксината след Доза 3 при участници на възраст 6 месеца до 4 години са представени в Таблица 12.

Таблица 12. Ефикасност на ваксината –първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 3 – период на заслепено проследяване – участници със и без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 3 – фаза 2/3 – на възраст 6 месеца до 4 години – популация, оценима за ефикасност (след 3 дози)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 3 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 3 µg/доза Nᵃ=873 Случаи n1ᵇ Период на наблюдениеᵉ (n2ᵍ)**	**Плацебо Nᵃ=381 Случаи n1ᵇ Период на наблюдениеᵉ (n2ᵍ)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИᵈ)**
6 месеца до 4 годиниᵈ	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 до 4 години	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 месеца до 23 месеца	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Съкращения: NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2; VE = ефикасност на ваксината.

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след Доза 3) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визитите за Доза 1, 1 месец след Доза 2 (ако са налични) и за Доза 3 (ако са налични), неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 2 и Доза 3 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] на всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 3), както и без анамнеза за COVID-19.

а. N = брой участници в посочената група.
б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 3 до края на периода на наблюдение.
г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за VE е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

Ефикасността на ваксината при участници със и без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е подобна на тази при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Критериите за тежка форма на COVID-19 (както са описани в протокола на базата на определението на FDA и модифицирани за деца) са изпълнени при 12 случая (8 при получилите иРНК ваксина срещу COVID-19 и 4 при получилите плацебо) сред участниците на възраст 6 месеца до 4 години. Сред участниците на възраст 6 месеца до 23 месеца критериите за тежка форма на COVID-19 са изпълнени при 3 случая (2 при получилите иРНК ваксина срещу COVID-19 и 1 при получилите плацебо).

Анализът за имуногенност е проведен в подгрупата за „имунологичен бриджинг“ от 82 участници в Проучване 3 на възраст 6 до 23 месеца и 143 участници в Проучване 3 на възраст 2 до 4 години без данни за инфекция до 1-вия месец след Доза 3 към датата на заключване на данните 29 април 2022 г.

Сравняват се титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), между подгрупа за оценка на имуногенността от участници във Фаза 2/3 на възраст 6 до 23 месеца и на възраст 2 до 4 години от Проучване 3 на 1-вия месец след първичния курс от 3 дози, и избрана на случаен принцип подгрупа от участници в Проучване 2 фаза 2/3 на възраст 16 до 25 години 1 месец след първичен курс от 2 дози. Използван е тест за микронеутрализация спрямо референтен щам (USA_WA1/2020).

При първичния анализ за „имунологичен бриджинг“ са сравнени средно геометричните титри (с използване на средно геометричното съотношение [GMR]) и честотата на серологичен отговор (определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво преди Доза 1) в популацията, оценима за имуногенност, включваща участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 1-вия месец след Доза 3 при участници на възраст 6 до 23 месеца и на възраст 2 до 4 години, както и до 1 месец след Доза 2 при участници на възраст 16 до 25 години. Предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ са постигнати както за GMR, така и за серологичния отговор и при двете възрастови групи (Таблица 13).

Таблица 13. SARS-CoV-2 GMTs (NT50) и разлика в процентите на участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ - участници на възраст 6 месеца до 4 години (Проучване 3) 1 месец след Доза 3 и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) 1 месец след Доза 2 – без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMTs (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс							
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)[е]							
Възраст	**N[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**N[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**GMR[в,г] (95% ДИ)**
2 до 4 години	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 до 25 години	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 до 4 години/ 16 до 25 години	1,30 (1,13; 1,50)
6 до 23 месеца	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 до 25 години	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 до 23 месеца/ 16 до 25 години	1,19 (1,00; 1,42)
Разлика в процентите на участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс							
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2- NT50 (титър)[е]							
Възраст	**N[а]**	**n[е] (%) (95% ДИ[ж]) (1 месец след Доза 3)**	**Възраст**	**N[а]**	**n[е] (%) (95% ДИ[ж]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**Разлика в серологичния отговор %[з] (95% ДИ[и])[й]**
2 до 4 години	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16 до 25 години	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 до 4 години/ 16 до 25 години	1,2 (1,5, 4,2)
6 до 23 месеца	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 до 25 години	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 до 23 месеца/ 16 до 25 години	1,2 (3,4; 4,2)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни [(при вземането на кръвна проба до 1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3)] за минала инфекция със SARS-CoV-2 [(т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 3 (Проучване 3) и1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3), неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 2 и Доза 3 (Проучване 3) и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при вземането на кръвна проба на всяка непланирана визита до 1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3)], както и без анамнеза за COVID-19.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба за GMT и брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както на изходно ниво, така и при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба за оценка на серологичния отговор.

б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (група с по-малка възраст на участниците минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
г. За всяка група с по-малка възраст на участниците (2 до 4 години, 6 до 23 месеца) „имунологичен бриджинг“, базиран на GMR, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за съотношението на GMR е по-голяма от 0,67 и оценката на GMR за времевата точка е ≥ 0,8.
д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
е. n = Брой участници със серологичен отговор за посочения анализ за дадената доза/времева точка за вземане на проба.
ж. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson
з. Разлика в съотношенията, изразена като процент (група с по-малка възраст на участниците минус възраст 16 до 25 години).
и. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
й. За всяка група с по-малка възраст на участниците (2 до 4 години, 6 до 23 месеца) „имунологичен бриджинг“, базиран на степента на серологичен отговор, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в съотношенията е по-голяма от -10,0%, при условие че са постигнати критериите за „имунологичен бриджинг“ на базата на GMR.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради

различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон
2 години, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 2-годишния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник, и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения по време на съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, и в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.
- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Разреден лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, след разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,4 ml концентрат за дисперсия в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се червеникаво-кафяво пластмасово капаче. Всеки флакон съдържа 10 дози, вижте точка 6.6.

Вид опаковка: 10 флакона

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **червеникаво-кафяво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия** (кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 2 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.

- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 2,2 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml

- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години.
  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/017

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е еднодозов или многодозов флакон, или еднодозова предварително напълнена спринцовка. Еднодозовият флакон и многодозовият флакон имат сиво капаче. Да не се разрежда преди употреба.

Таблица 1. Качествен и количествен състав на Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза

Лекарствена форма на продукта	**Опаковка**	**Доза(и) в опаковка (вж. точки 4.2 и 6.6)**	**Съдържание на доза**
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия	Еднодозов флакон	1 доза 0,3 ml	Една доза (0,3 ml) съдържа 30 микрограма ракстозинамеран (raxtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).
	Многодозов флакон (2,25 ml)	6 дози по 0,3 ml	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка	Предварително напълнена спринцовка	1 доза 0,3 ml	

Ракстозинамеран е едноверижна, 5’-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия
Ваксината представлява бяла до почти бяла замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на лица на възраст 12 и повече години.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лица на възраст 12 и повече години
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза се прилага интрамускулно като единична доза 0,3 ml на лица на възраст 12 и повече години, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19 (вж. точки 4.4 и 5.1).

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 12 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета на възраст 6 месеца и по-големи и деца на възраст под 12 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

Безопасността и ефикасността на ваксината при кърмачета на възраст под 6 месеца все още не са установени.

Популация в старческа възраст
Не се налага коригиране на дозата при лица в старческа възраст ≥ 65 години.

Начин на приложение

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно (вж. точка 6.6). Да не се разрежда преди употреба.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указания относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

Еднодозови флакони
Еднодозовите флакони Comirnaty Omicron XBB.1.5 съдържат 1 доза ваксина от 0,3 ml.

- Изтеглете единична доза Comirnaty Omicron XBB.1.5 от 0,3 ml.
- Изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Многодозови флакони
Многодозовите флакони Comirnaty Omicron XBB.1.5 съдържат 6 дози ваксина по 0,3 ml. За да се изтеглят 6 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Предварително напълнени спринцовки
- Всяка еднодозова предварително напълнена спринцовка с Comirnaty Omicron XBB.1.5 съдържа 1 доза 0,3 ml ваксина.
- Поставете подходяща игла за интрамускулна инжекция и приложете целия обем.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия
Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност
Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване
Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването
Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица
Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Продължителност на защитата
Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Omicron XBB.1.5 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 по време на бременност.

Бременност

Все пак голям обем данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Въз

основа на наличните данни при други варианти на ваксината, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 в периода на кърмене.

Все пак не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Omicron XBB.1.5 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 се основават на данните за безопасност на предишните ваксини Comirnaty.

Comirnaty 30 µg
Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза от първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 50%), миалгия (> 40%), втрисане (> 30%), артралгия (> 20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (> 10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза Comirnaty.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 90%), умора и главоболие (> 70%), миалгия и втрисане (> 40%), артралгия и пирексия (> 20%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия (> 30%), втрисане и артралгия (> 20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Участници на възраст 12 и повече години – след последваща бустер доза
Изводите по отношение на безопасността на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 12 и повече години се основават на данните за безопасност от проучвания на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 18 и повече години.

Подгрупа от 325 възрастни на възраст 18 до ≤ 55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty 90 до 180 дни след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, са имали период на проследяване с медиана 1,4 месеца до датата на заключване на данните 11 март 2022 г. Най-честите нежелани реакции при тези участници са болка на мястото на инжектиране (> 70%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия и втрисане (> 20%), и артралгия (> 10%).

В подгрупа от Проучване 4 (Фаза 3) 305 възрастни на възраст > 55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty 5 до 12 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,7 месеца до датата на заключване на данните 16 май 2022 г. Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty е подобен на този, наблюдаван след бустера (третата доза) Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст > 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%), миалгия и втрисане (> 10%).

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19
В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността (вж. точка 5.1).

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 5 (Фаза 2/3) 107 участници на възраст 12 до 17 години, 313 участници на възраст 18 до 55 години и 306 участници на възраст 56 и повече години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма) 5,4 до 16,9 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,5 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 12 и повече години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 50%), главоболие (> 40%), болка в мускулите (> 20%), втрисане (> 10%) и болка в ставите (> 10%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 12 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 12 и повече години

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и	Нечести	Намален апетит

храненето		
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]
	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[з]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

а. При участници на възраст 5 и повече години се съобщава за по-голяма честота на лимфаденопатия след бустер (≤ 2,8%) доза, отколкото след първоначални (≤ 0,9%) дози от ваксината.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър, през постмаркетинговия период.
з Повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит
Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Имуногенност при участници на възраст 12 и повече години – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 5, 105 участници на възраст 12 до 17 години, 297 участници на възраст 18 до 55 години и 286 участници на възраст 56 и повече години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. При участниците на възраст 12 до 17 години, 18 до 55 години и 56 и повече години съответно 75,2%; 71,7% и 61,5% са позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Анализите на титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron BA.4-5 и срещу референтен щам, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), сред участници на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5 в сравнение с подгрупа участници от Проучване 4, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, показват превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 спрямо Comirnaty на базата на средно геометричното съотношение (GMR) и не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор по отношение на отговора срещу

Omicron BA.4-5, както и не по-малка ефикасност на имунния отговор срещу референтния щам на базата на GMR (Таблица 3).

Анализите на NT50 срещу Omicron BA.4/BA.5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5, показват не по-малка ефикасност на отговора срещу Omicron BA.4-5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години по отношение както на GMR, така и на разликата в честотата на серологичен отговор (Таблица 3).

В проучването е оценено и нивото на NT50 срещу Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 и референтните щамове преди ваксинацията и 1 месец след ваксинацията при участници, получили бустер (четвърта доза) (Таблица 4).

Таблица 3. SARS-CoV-2 GMT (NT50) и разлика в процента участници с отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 от Проучване 5 и Comirnaty от подгрупа от Проучване 4 – участници със или без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMT (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Проучване 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**Възраст 18 до 55 години**		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/≥ 56 години**	**Възраст ≥ 56 години Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
	n[а]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[д]	2,91 (2,45; 3,44)[е]
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[ж]
Разлика в процента участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината Възраст ≥ 56 години**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/ ≥ 56 години**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[к])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[к])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[и])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[е]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[м]	26,77 (19,59; 33,95)[н]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (метод на най-малките квадрати); NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво. Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализа на логаритмично преобразуване на титрите на неутрализиращите антитела с използване на модел на линейна регресия с термини „неутрализиращи антитела на изходно ниво“ (log скала) и „група според вида на ваксината“ или „възрастова група“.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).
д. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67.
е. Превъзходство е декларирано, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 1.
ж. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,8.
з. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчисление.
и. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
й. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
к. Разлика в съотношенията, изразена като процент.
л. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), за разликата в съотношенията. Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение.
м. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > -10%.
н. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор > -5%.

Таблица 4. Средно геометрични титри – подгрупи участници, ваксинирани с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, от Проучване 5 —преди и 1 месец след бустер (четвърта доза) – участници на възраст 12 и повече години – със или без данни за инфекция - популация, оценима за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Възраст 12 до 17 години		Възраст 18 до 55 години		Възраст 56 и повече години	
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 месец	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 месец	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4-5 на Omicron B.1.1.529).

Comirnaty 30 µg

Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥ 56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози

В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози от първоначално разрешената за употреба иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от

кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза.
Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥ 30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 5.

Таблица 5. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.
г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 6.

Таблица 6. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.
а. N = Брой участници в посочената група.
б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19
Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 7), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 7. Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).
* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥ 30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥ 125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород < 300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;

- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.
д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.
е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.
ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване > 2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е > 0,67.

Имуногенност при участници на възраст 18 и повече години – след бустер доза
Ефективността на една бустер доза Comirnaty се базира на оценка на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50) (USA_WA1/2020) в Проучване 2. В това проучване бустер дозата е приложена 5 до

8 месеца (медиана 7 месеца) след втората доза. В Проучване 2, анализите на NT50 1 месец след бустер дозата, сравнявани с тези 1 месец след първичната серия, при лица на възраст 18 до 55 години без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след бустер ваксинация показват не по-малка ефикасност по отношение както на средно геометричното съотношение (GMR), така и на разликата в степента на серологичен отговор. Серологичният отговор при един участник се определя като постигане на ≥ 4 пъти повишение на NT50 от изходно ниво (преди първичната серия). Тези анализи са обобщени в Таблица 8.

Таблица 8. Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – сравнение на GMR и серологичния отговор 1 месец след бустер доза спрямо 1 месец след първична серия – участници на възраст 18 до 55 години без данни за инфекция до 1 месец след бустер доза* – популация, оценима за имуногенност на бустер доза±

Анализ	n	1 месец след бустер доза (95% ДИ)	1 месец след първична серия (95% ДИ)	1 месец след бустер доза - 1 месец след първична серия (97,5% ДИ)	Постигната цел за не по-малка ефикасност (Д/Н)
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT[б])	212[а]	2 466,0[б] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[б] (663,1; 861,2)	3,26[в] (2,76; 3,86)	Д[г]
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%†	200[д]	199[е] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[е] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[ж] (1,0%; 7,9%[з])	Д[и]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързващ = свързващ нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2; Д/Н = да/не.

† SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (до 1 месец след бустер доза Comirnaty) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за N-свързващи антитела [серум] и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка]) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита до 1 месец след бустер доза.

± Всички подходящи участници, получили 2 дози Comirnaty, както са рандомизирани първоначално, с приложена Доза 2 в рамките на предварително определения прозорец (в рамките на 19 до 42 дни след Доза 1), получили бустер доза Comirnaty, с поне 1 валиден и определен резултат за имуногенност след бустер доза при вземане на кръв в рамките на подходящ прозорец (в рамките на 28 до 42 дни след бустер дозата) и без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста и в двете времеви точки за вземане на проба в рамките на опредения прозорец
б. GMT и 2-страните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 97,5% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности от анализа и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
г. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за GMR е > 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,80.
д. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ на изходно ниво, 1 месец след Доза 2 и 1 месец след бустер дозата в рамките на опредения прозорец. Тези стойности са знаменатели при процентните изчисления.
е. брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената доза/времева точка за вземане на проба. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
ж. Разлика в съотношенията, изразени като процент (1 месец след бустер доза – 1 месец след Доза 2).
з. Коригиран 2-странен ДИ на Wald за разликата в съотношенията, изразена като процент.
и. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 97,5% ДИ за процентната разлика е > -10%.

Относителна ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза

В един междинен анализ за ефикасност от Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, проведено при приблизително 10 000 участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са оценени данни за потвърдени случаи на COVID-19, натрупани най-рано от 7-мия ден след бустер ваксинацията до датата на заключване на данните 5 октомври 2021 г., това се явява период на проследяване след бустер доза с медиана 2,5 месеца. Бустер дозата е приложена 5 до 13 месеца (медиана 11 месеца) след втората доза. Оценена е ефикасността на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty след първичната серия в сравнение с групата с плацебо вместо бустер доза, получила само първичната серия.

Информацията за относителната ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е представена в Таблица 9. Относителната ефикасност на ваксината при участници със и без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е 94,6% (95% доверителен интервал 88,5% до 97,9%), подобно на тази, наблюдавана при участници без данни за предишна инфекция. Броят на първичните случаи на COVID-19, наблюдавани от 7-мия ден след бустер ваксинацията, е 7 в групата с Comirnaty и 124 в групата с плацебо.

Таблица 9. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация – участници на възраст 16 и повече години без данни за инфекция – популация, оценима за ефикасност

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер доза при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[а]=4 695** **Случаи** **n1[б]** **Време на наблюдение[в]** **(n2[г])**	**Плацебо** **N[а]=4 671** **Случаи** **n1[б]** **Време на наблюдение[в]** **(n2[г])**	**Относителна ефикасност на ваксината[д] %** **(95% ДИ[е])**
Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след бустер ваксинацията) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визита 1 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след бустер ваксинацията).

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след бустер ваксинацията до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Относителна ефикасност на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty в сравнение с плацебо групата (без бустер доза).

е. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за относителна ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

Имуногенност на бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

Изводите по отношение на ефективността на бустер доза Comirnaty (30 µg) при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), се основават на данните за имуногенност, получени от независимо открито клинично проучване фаза 1/2 на Националните здравни институти (National Institutes of Health, NIH) (NCT04889209), проведено в Съединените щати. В това проучване възрастни (диапазон 19 до 80 години), които са завършили първична ваксинация със серия от 2 дози Moderna 100 µg (N = 51, средна възраст 54±17), единична доза Janssen (N = 53, средна възраст 48±14) или серия от 2 дози Comirnaty 30 µg (N = 50, средна възраст 50±18) най-малко 12 седмици преди включването им в проучването и в анамнезата на които не се съобщава за инфекция със SARS-CoV-2, са получили бустер доза Comirnaty (30 µg). Бустер ваксинацията с Comirnaty индуцира увеличаване на GMR на титрите на неутрализиращите антитела 36, 12 и 20 пъти съответно след първичните дози Janssen, Moderna, и Comirnaty.

Хетероложна бустер ваксинация с Comirnaty е оценена също и в проучването CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 на бустер ваксинация с трета доза срещу COVID-19, в което 107 възрастни участници (с медиана на възрастта 71 години, интерквартилен диапазон 54 до 77 години) са рандомизирани най-малко 70 дни след 2 дози ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca. След първичната серия с ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca, псевдовирус (див тип), промяната в GMR на NT50-титрите на неутрализиращите антитела се увеличава 21,6 пъти с прилагането на хетероложна бустер доза Comirnaty (n = 95).

Имуногенност при участници на възраст > 55 години – след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty (30 µg)

При междинен анализ на подгрупа от Проучване 4 (Подпроучване E) 305 участници на възраст > 55 години, завършили серия от 3 дози Comirnaty, са получили Comirnaty (30 µg) като бустер доза (четвърта доза) 5 до 12 месеца след Доза 3. За данните от подгрупата за имуногенност вижте Таблица 7.

Имуногенност при участници на възраст 18 до ≤ 55 години – след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty (30 µg)

В Подпроучване D [подгрупа от Проучване 2 (Фаза 3) и Проучване 4 (Фаза 3)] 325 участници на възраст 18 до ≤ 55 години, завършили серия от 3 дози Comirnaty, са получили Comirnaty (30 µg) като бустер доза (четвърта доза) 90 до 180 дни след Доза 3. За данните от подгрупата за имуногенност вижте Таблица 10.

Таблица 10. Обобщени данни за имуногенност от участници в Подпроучване D на проучване C4591031 (пълна разширена група на кохорта 2) и Подпроучване E (подгрупа за имуногенност на разширената кохорта), получили Comirnaty 30 µg като бустер (четвърта доза) – участници без данни за инфекция до 1 месец след бустер доза – популация, оценима за имуногенност

	Доза/ времева точка за вземане на проба[а]	Подпроучване D (възраст 18 до ≤ 55 години) Comirnaty 30 µg		Подпроучване E (възраст > 55 години) Comirnaty 30 µg	
GMT		**N[б]**	**GMT (95% ДИ[г])**	**N[б]**	**GMT (95% ДИ[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (титър)	1/преди ваксинацията	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 месец	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – референтен щам – NT50 (титър)	1/преди ваксинацията	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 месец	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Степен на серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 4		**N[в]**	**n[д] (%) (95% ДИ[е])**	**N[в]**	**n[д] (%) (95% ДИ[е])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (титър)	1/1 месец	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – референтен щам – NT50 (титър)	1/1 месец	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.
Забележка: Медианата на времето от Доза 3 до Доза 4 на Comirnaty 30 µg е 4,0 месеца в Кохорта 2 на Подпроучване D и 6,3 месеца в разширената кохорта на Подпроучване E.
Забележка: Пълна разширена група в Подпроучване D = Кохорта 2 с изключение на контролната група; Подгрупа за имуногенност в Подпроучване E = произволна извадка от 230 участници от групите ваксинирани, избрани от разширената кохорта.
Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите за ваксинация в проучването и 1 месец след ваксинацията в проучването, с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) на визитата за ваксинация в проучването и на всяка непланирана визита преди вземането на кръвна проба на 1-вия месец след ваксинацията в проучването), както и без анамнеза за COVID-19.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди ваксинацията в проучването). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, стойности ≥ 4 × LLOQ след ваксинацията се считат за серологичен отговор.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
в. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева точка за вземане на проба.

г. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
д. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ при дадената времева точка за вземане на проба.
е. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Флакони

Неотворен флакон

Замразен флакон
18 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Еднодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 еднодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Многодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 многодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 18-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения при съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.
- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Отворен флакон

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне изключва рискове от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

Предварително напълнени спринцовки

Проверете и потвърдете описаните условията на съхранение на предварително напълнената спринцовка.

Замразени пластмасови предварително напълнени спринцовки
12 месеца, когато се съхраняват при -90°C до -60°C.

Замразените опаковки с 10 предварително напълнени спринцовки трябва да се размразят в оригиналната картонена опаковка при 2°C до 8°C за 2 часа или при стайна температура (до 30°C) за 60 минути.

В рамките на 12-месечния срок на годност размразените (преди това замразени) предварително напълнени спринцовки може да се съхраняват при 2°C до 8°C за до 10 седмици.

Размразени (преди това замразени) пластмасови предварително напълнени спринцовки
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 12-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба размразените предварително напълнени спринцовки могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C и с тях може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения при съхранение в хладилник
Следната информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Ако отделна замразена предварително напълнена спринцовка е размразена при стайна температура (до 30°C) извън картонената опаковка, тя не трябва да се съхранява, а да се използва веднага.

Данните за стабилност показват, че предварително напълнената спринцовка е стабилна до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и първоначално отваряне вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Еднодозов и многодозов флакон

Доставя се в прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче.

Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.
Един многодозов флакон (2,25 ml) съдържа 6 дози по 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

Вид опаковка с еднодозови флакони: 10 флакона.
Видове опаковки с многодозови флакони: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Предварително напълнени спринцовки

Пластмасови предварително напълнени спринцовки

Доставя се в еднодозова предварително напълнена спринцовка (дълга пластмасова спринцовка от цикличен олефинов съполимер с обем 1 ml) с глава на буталото (синтетична бромобутилова гума) и капачка на върха (синтетична бромобутилова гума), без игла.

Вид опаковка: 10 предварително напълнени спринцовки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

Указания, приложими за еднодозови и многодозови флакони

- **Проверете** дали флаконът е със **сиво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 микрограма)/доза инжекционна дисперсия**. (лица на 12 и повече години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.

- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml

- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.
  - Многодозови флакони
    - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
    - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
    - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху многодозовия флакон. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Указания, приложими за предварително напълнени спринцовки

Замразени пластмасови предварително напълнени спринцовки
- Замразените предварително напълнени спринцовки трябва да бъдат напълно размразени преди употреба.
  - Опаковка с 10 предварително напълнени спринцовки може да се размрази при 2°C до 8°C. Размразяването може да отнеме 2 часа.
  - Като друга възможност, картонена опаковка с 10 замразени предварително напълнени спринцовки може да се размрази за 60 минути при стайна температура (до 30°C).

- Ако отделна предварително напълнена спринцовка е размразена извън картонената опаковка при стайна температура (до 30°C), тя трябва да се използва веднага.
- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. Ако е получена при 2°C до 8°C, проверете дали срокът на годност е бил коригиран.
- Размразените (преди това замразени) предварително напълнени спринцовки могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.
- Преди употреба размразените предварително напълнени спринцовки могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C до 30°C и с тях може да се работи в условия на стайна температура.
- Свалете капачката на върха с бавно завъртане на капачката обратно на часовниковата стрелка. Не разклащайте. Поставете подходяща игла за интрамускулна инжекция и приложете целия обем.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еднодозови флакони

EU/1/20/1528/018

Многодозови флакони

EU/1/20/1528/019
EU/1/20/1528/020

Предварително напълнени спринцовки

EU/1/20/1528/025

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е многодозов флакон с оранжево капаче и съдържанието му трябва да се разреди преди употреба.

Един флакон (1,3 ml) съдържа 10 дози по 0,2 ml след разреждане, вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,2 ml) съдържа 10 микрограма ракстозинамеран (raxtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).

Ракстозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционна дисперсия (стерилен концентрат)
Ваксината представлява бяла до почти бяла замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на деца на възраст 5 до 11 години.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години)
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза се прилага интрамускулно след разреждане като единична доза 0,2 ml на деца на възраст 5 до 11 години, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19 (вж. точки 4.4 и 5.1).

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 5 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза трябва да се прилага само при деца на възраст 5 до 11 години.

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

Безопасността и ефикасността на ваксината при кърмачета на възраст под 6 месеца все още не са установени.

Начин на приложение

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно след разреждане (вж. точка 6.6).

След разреждане флаконите Comirnaty Omicron XBB.1.5 съдържат 10 дози ваксина по 0,2 ml. За да се изтеглят 10 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на 10 дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указания относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия
Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност
Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване
Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването
Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица
Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Продължителност на защитата
Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Omicron XBB.1.5 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 по време на бременност.

Все пак голям обем данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Въз основа на наличните данни при други варианти на ваксината, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 в периода на кърмене.

Все пак не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Omicron XBB.1.5 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 се основават на данните за безопасност на предишните ваксини Comirnaty.

Comirnaty
Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
В Проучване 3 общо 3 109 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза от първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty 10 μg и общо 1 538 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 20 май 2022 г., 2 206 (1 481, получили Comirnaty 10 μg, и 725, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза в плацебо-контролирания заслепен период на проследяване. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при участници на възраст 5 до 11 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 5 до 11 години, които са получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 50%), главоболие (> 30%), зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 20%), миалгия, втрисане и диария (> 10 %).

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза
В подгрупа от Проучване 3 общо 2 408 деца на възраст от 5 до 11 години са получили бустер доза Comirnaty 10 μg най-малко 5 месеца (диапазон 5,3 до 19,4 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата във фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г. (медиана на времето на проследяване 6,4 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдаваиня след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години след бустер дозата са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 90%), умора и главоболие (> 70%), миалгия и втрисане (> 40%), артралгия и пирексия (> 20%).

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 30 μg и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на

участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 50%), миалгия (> 40%), втрисане (> 30%), артралгия (> 20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (> 10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия (> 30%), втрисане и артралгия (> 20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19
В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността (вж. точка 5.1).

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 113 участници на възраст 5 до 11 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron

BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 до 8,5 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,6 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 5 до 11 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%) и болка в мускулите (> 10%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 5 (Фаза 2/3) 107 участници на възраст 12 до 17 години, 313 участници на възраст 18 до 55 години и 306 участници на възраст 56 и повече години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 до 16,9 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,5 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 12 и повече години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 50%), главоболие (> 40%), болка в мускулите (> 20%), втрисане (> 10%) и болка в ставите (> 10%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 5 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 5 и повече години

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]
	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[и]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране[з]
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

а. При участници на възраст 5 и повече години се съобщава за по-голяма честота на лимфаденопатия след бустер (≤ 2,8%) доза, отколкото след първоначални (≤ 0,9%) дози от ваксината.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър, през постмаркетинговия период.
з. Зачервяване на мястото на инжектиране възниква с по-голяма честота (много чести) при деца на възраст 5 до 11 години.
и Повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит
Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 6, 103 участници на възраст 5 до 11 години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Резултатите включват данни за имуногенност от подгрупа за сравнение от участници на възраст 5 до 11 години в Проучване 3, получили 3 дози Comirnaty. При участниците на възраст 5 до 11 години, получили четвърта доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, и участниците на възраст 5 до 11 години, получили трета доза Comirnaty, съответно 57,3% и 58,4% са били позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Имунният отговор 1 месец след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква като цяло подобни титри на специфични неутрализиращи антитела срещу Omicron BA.4/BA.5 в сравнение с титрите в групата за сравнение от участници, получили 3 дози Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква също и подобни титри на специфични антитела срещу референтен щам в сравнение с титрите в групата за сравнение.

Резултатите за имуногенност на ваксината след бустер доза при участници на възраст 5 до 11 години са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Проучване 6 – средно геометрично съотношение и средно геометрични титри – участници със и без данни за инфекция – възраст 5 до 11 години – популация, оценима за имуногенност

Тест за неут-ралузация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Група според вида на ваксината (както е определена/рандомизирана)				
		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Доза 4 и 1 месец след Доза 4		Проучване 3 Comirnaty 10 µg Доза 3 и 1 месец след Доза 3		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMR[г] (95% ДИ[г])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[д]	Преди ваксина-цията	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 месец	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Референтен щам - NT50 (титър)[д]	Преди ваксина-цията	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 месец	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности за анализа, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани резултати от теста с използване на модел на линейна регресия с логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела на изходно ниво, инфекциозен статус след изходно ниво и група според вида на ваксината като ковариати.

д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

Имуногенност при участници на възраст 12 и повече години – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 5, 105 участници на възраст 12 до 17 години, 297 участници на възраст 18 до 55 години и 286 участници на възраст 56 и повече години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. При участниците на възраст 12 до 17 години, 18 до 55 години и 56 и повече години съответно 75,2%; 71,7% и 61,5% са позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Анализите на титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron BA.4-5 и срещу референтен щам, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), сред участници на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5 в сравнение с подгрупа участници от Проучване 4, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, показват превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 спрямо Comirnaty на базата на средно геометричното съотношение (GMR) и не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор по отношение на отговора срещу Omicron BA.4-5, както и не по-малка ефикасност на имунния отговор срещу референтния щам на базата на GMR (Таблица 3).

Анализите на NT50 срещу Omicron BA.4/BA.5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5, показват не по-малка ефикасност на отговора срещу Omicron BA.4-5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години по отношение както на GMR, така и на разликата в честотата на серологичен отговор (Таблица 3).

В проучването е оценено и нивото на NT50 срещу Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 и референтните щамове преди ваксинацията и 1 месец след ваксинацията при участници, получили бустер (четвърта доза) (Таблица 4).

Таблица 3. SARS-CoV-2 GMT (NT50) и разлика в процента участници с отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 от Проучване 5 и Comirnaty от подгрупа от Проучване 4 – участници със или без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMT (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Проучване 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/≥ 56 години**	**Възраст ≥ 56 години Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**n[а]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[д]	2,91 (2,45; 3,44)[е]
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[ж]
Разлика в процента участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината Възраст ≥ 56 години**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/ ≥ 56 години**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[k])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[k])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[и])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[е]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[м]	26,77 (19,59; 33,95)[н]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво. Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела с използване на модел на линейна регресия с термини „неутрализиращи антитела на изходно ниво“ (log скала) и „група според вида на ваксината“ или „възрастова група“.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).
д. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67.
е. Превъзходство е декларирано, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 1.
ж. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,8.
з. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчисление.
и. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
й. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
к. Разлика в съотношенията, изразена като процент.
л. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), за разликата в съотношенията. Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение.
м. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > -10%.
н. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор > -5%.

Таблица 4. Средно геометрични титри – подгрупи участници, ваксинирани с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, от Проучване 5 —преди и 1 месец след бустер (четвърта доза) – участници на възраст 12 и повече години – със или без данни за инфекция - популация, оценима за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Възраст 12 до 17 години		Възраст 18 до 55 години		Възраст 56 и повече години	
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 месец	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 месец	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4-5 на Omicron B.1.1.529).

Comirnaty
Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥ 56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози от първоначално разрешената за употреба иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥ 30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 5.

Таблица 5. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 6.

Таблица 6. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19

Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 7), тъй като

броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 7. Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥ 30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥ 125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород < 300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.

д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.

е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.

ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване > 2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници,

получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е > 0,67.

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето (94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Първоначалните дескриптивни резултати за ефикасността на ваксината при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 са представени в Таблица 8. Не са наблюдавани случаи на COVID-19 нито в групата с ваксината, нито в групата с плацебо при участници с данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Таблица 8. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2: участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – фаза 2/3 –популация, оценима за ефикасност, състояща се от деца на възраст 5 до 11 години

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 μg/доза Nа=1 305 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)	**Плацебо Nа=663 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2), и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

Направен е анализ за ефикасност на база предварително определени хипотези при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

В анализа за ефикасност на Проучване 3 при деца на възраст 5 до 11 години, без данни за предишна инфекция, са наблюдавани 10 случая при 2 703 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 348 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 88,2% (95% доверителен интервал 76,2; 94,7) през периода, когато вариантът Делта е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 12 случая при 3 018 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 511 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 85,7% (95% доверителен интервал 72,4; 93,2).

В Проучване 3 при анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници е демонстрирана ефективност с помощта на „имунологичен бриджинг“ на имунни отговори за сравнение на деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) в частта фаза 2/3 на Проучване 3 с участници на възраст 16 до 25 години в частта фаза 2/3 на Проучване 2, които са без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2 и които отговарят на предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ както по отношение на средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR), така и по отношение на разликата в серологичния отговор, определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво (преди Доза 1).

GMR на SARS-CoV-2 NT50 1 месец след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) спрямо това при млади възрастни на възраст 16 до 25 години е 1,04 (2-странен 95% ДИ: 0,93; 1,18). Сред участниците без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, 99,2% от децата на възраст 5 до 11 години и 99,2% от участниците на възраст 16 до 25 години имат серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 2. Разликата в съотношението на участниците със серологичен отговор между 2-те възрастови групи (деца – млади възрастни) е 0,0% (2-странен 95% ДИ: -2,0%; 2,2%). Тази информация е представена в Таблица 9.

Таблица 9. Обобщение на средно геометричното съотношение на титрите на неутрализиращите антитела, намаляващи вирусната активност с 50%, и разликата в процентите на участници със серологичен отговор – сравнение между деца на възраст 5 до 11 години (Проучване 3) и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 2 – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ – фаза 2/3 –популация, оценима за имуногенност

		иРНК ваксина срещу COVID-19		
		10 μg/доза 5 до 11 години Nа=264	**30 μg/доза 16 до 25 години Nа=253**	**5 до 11 години/ 16 до 25 години**
	Времева точкаб	**GMTв (95% ДИв)**	**GMTв (95% ДИв)**	**GMRг (95% ДИг)**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг”д (Д/Н)**
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%е (GMTв)	1 месец след Доза 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точкаб	**nж (%) (95% ДИз)**	**nж (%) (95% ДИз)**	**Разлика %и (95% ДИй)**	**Постигната цел при „имуно-бриджингк (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%е	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (при вземане на кръв до 1 месец след Доза 2) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита за Доза 1 и 1 месец след Доза 2, неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визитите за Доза 1 и Доза 2 и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при вземане на кръв на всяка непланирана визита до един месец след Доза 2), както и без анамнеза за COVID-19.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста преди ваксинацията и 1 месец след Доза 2. Тези стойности също така са знаменатели, използвани при процентните изчисления за степента на серологичен отговор.
б. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
д. „Имунологочен бриджинг“ на базата на GMT е деклариран, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка на GMR ≥ 0,8.
е. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
ж. n = Брой участници със серологичен отговор на базата на NT50 1 месец след Доза 2.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
и. Разлика в съотношенията, изразени като процент (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години).
й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
к. „Имунологичен бриджинг“, базиран на степента на серологичен отговор, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в серологичния отговор е по-голяма от -10,0%.

Имуногренност при деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. 5 до под 12-годишна възраст) – след бустер доза

Бустер доза Comirnaty е дадена на 401 произволно избрани участници в Проучване 3. Ефективността на бустер доза при възраст от 5 до 11 години се определя от имуногенността. Тази имуногенност бе оценена чрез NT50 спрямо референтния щам на SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Анализи на NT50 1 месец след бустер доза в сравнение с преди бустер доза демонстрират съществено увеличение на GMTs при лица от 5 до 11-годишна възраст без серологични или вирусологични данни за минала SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след доза 2 и бустер доза. Този анализ е обобщен в таблица 10.

Таблица 10. Обобщение на средно геометричните титри – NT50 – участници без доказателства за инфекция – фаза 2/3 – набор имуногенност – от 5 до 11-годишна възраст –популация оценима за имуногенност

	Времева точка за вземане на проба[а]		
Анализ	**1 месец след бустер доза (n[б]=67)** **GMT[в]** **(95% CI[в])**	**1 месец след доза 2 (n[б]=96)** **GMT[в]** **(95% CI[в])**	**1 месец след бустер доза/ 1 месец след доза 2** **GMR[г]** **(95% CI[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон
18 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 4 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 18-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник, и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения по време на съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, и в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.
- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на

запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Разреден лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, след разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1,3 ml концентрат за дисперсия в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се оранжево пластмасово капаче. Всеки флакон съдържа 10 дози, вижте точка 6.6.

Вид опаковка: 10 флакона

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **оранжево пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (деца на 5 до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 4 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,3 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml

- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 за деца на възраст 5 до 11 години. Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е еднодозов или многодозов флакон със синьо капаче. Да не се разрежда преди употреба.

Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

Един многодозов флакон (2,25 ml) съдържа 6 дози по 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,3 ml) съдържа 10 микрограма ракстозинамеран (raxtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).

Ракстозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия
Ваксината представлява бистра до леко опалесцентна замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на деца на възраст 5 до 11 години.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години)
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия се прилага интрамускулно като единична доза 0,3 ml на деца на възраст 5 до 11 години, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19 (вж. точки 4.4 и 5.1).

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 5 и повече години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза трябва да се прилага само при деца на възраст 5 до 11 години.

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

Безопасността и ефикасността на ваксината при кърмачета на възраст под 6 месеца все още не са установени.

Начин на приложение

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно (вж. точка 6.6). Да не се разрежда преди употреба.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указания относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

Еднодозови флакони
Еднодозовите флакони Comirnaty Omicron XBB.1.5 съдържат 1 доза ваксина от 0,3 ml.
- Изтеглете единична доза Comirnaty Omicron XBB.1.5 от 0,3 ml.
- Изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Многодозови флакони
Многодозовите флакони Comirnaty Omicron XBB.1.5 съдържат 6 дози ваксина по 0,3 ml. За да се изтеглят 6 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия
Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност
Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване
Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването
Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица
Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Продължителност на защитата
Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Omicron XBB.1.5 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 по време на бременност.

Все пак голям обем данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постналталното развитие (вж. точка 5.3). Въз основа на наличните данни при други варианти на ваксината, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 в периода на кърмене.

Все пак не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Omicron XBB.1.5 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 се основават на данните за безопасност на предишните ваксини Comirnaty.

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
В Проучване 3 общо 3 109 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза от първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty 10 μg и общо 1 538 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 20 май 2022 г., 2 206 (1 481, получили Comirnaty 10 μg, и 725, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза в плацебо-контролирания заслепен период на проследяване. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при участници на възраст 5 до 11 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 5 до 11 години, които са получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 50%), главоболие (> 30%), зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (≥ 20%), миалгия, втрисане и диария (> 10%).

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза
В подгрупа от Проучване 3 общо 2 408 деца на възраст от 5 до 11 години са получили бустер доза Comirnaty 10 μg най-малко 5 месеца (диапазон 5,3 до 19,4 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата във фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г. (медиана на времето на проследяване 6,4 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години след бустер дозата са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 90%), умора и главоболие (> 70%), миалгия и втрисане (> 40%), артралгия и пирексия (> 20%).

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 30 μg и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в

групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 50%), миалгия (> 40%), втрисане (> 30%), артралгия (> 20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (> 10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия (> 30%), втрисане и артралгия (> 20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19
В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)

В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 113 участници на възраст 5 до 11 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 до 8,5 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,6 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 5 до 11 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%) и болка в мускулите (> 10%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (четвърта доза)

В подгрупа от Проучване 5 (Фаза 2/3) 107 участници на възраст 12 до 17 години, 313 участници на възраст 18 до 55 години и 306 участници на възраст 56 и повече години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 до 16,9 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,5 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 12 и повече години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 50%), главоболие (> 40%), болка в мускулите (> 20%), втрисане (> 10%) и болка в ставите (> 10%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 5 и повече години, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 5 и повече години

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив, пруритус, уртикария[б], ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]
	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[и]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране[з]
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

а. При участници на възраст 5 и повече години се съобщава за по-голяма честота на лимфаденопатия след бустер (≤ 2,8%) доза, отколкото след първоначални (≤ 0,9%) дози от ваксината.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър, през постмаркетинговия период.
з. Зачервяване на мястото на инжектиране възниква с по-голяма честота (много чести) при деца на възраст 5 до 11 години.
и Повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит
Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 6, 103 участници на възраст 5 до 11 години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Резултатите включват данни за имуногенност от подгрупа за сравнение от участници на възраст 5 до 11 години в Проучване 3, получили 3 дози Comirnaty. При участниците на възраст 5 до 11 години, получили четвърта доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, и участниците на възраст 5 до 11 години, получили трета доза Comirnaty, съответно 57,3% и 58,4% са били позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Имунният отговор 1 месец след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква като цяло подобни титри на специфични неутрализиращи антитела срещу Omicron BA.4/BA.5 в сравнение с титрите в групата за сравнение от участници, получили 3 дози Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква също и подобни титри на специфични антитела срещу референтен щам в сравнение с титрите в групата за сравнение.

Резултатите за имуногенност на ваксината след бустер доза при участници на възраст 5 до 11 години са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Проучване 6 – средно геометрично съотношение и средно геометрични титри – участници със и без данни за инфекция – възраст 5 до 11 години – популация, оценима за имуногенност

Тест за неут-ралузация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Група според вида на ваксината (както е определена/рандомизирана)				
		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Доза 4 и 1 месец след Доза 4		Проучване 3 Comirnaty 10 µg Доза 3 и 1 месец след Доза 3		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMR[г] (95% ДИ[г])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[д]	Преди ваксина-цията	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 месец	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Референтен щам - NT50 (титър)[д]	Преди ваксина-цията	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 месец	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности за анализа, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани резултати от теста с използване на модел на линейна регресия с логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела на изходно ниво, инфекциозен статус след изходно ниво и група според вида на ваксината като ковариати.

д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

Имуногенност при участници на възраст 12 и повече години – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 5, 105 участници на възраст 12 до 17 години, 297 участници на възраст 18 до 55 години и 286 участници на възраст 56 и повече години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. При участниците на възраст 12 до 17 години, 18 до 55 години и 56 и повече години съответно 75,2%; 71,7% и 61,5% са позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Анализите на титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron BA.4-5 и срещу референтен щам, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), сред участници на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5 в сравнение с подгрупа участници от Проучване 4, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, показват превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 спрямо Comirnaty на базата на средно геометричното съотношение (GMR) и не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор по отношение на отговора срещу Omicron BA.4-5, както и не по-малка ефикасност на имунния отговор срещу референтния щам на базата на GMR (Таблица 3).

Анализите на NT50 срещу Omicron BA.4/BA.5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5, показват не по-малка ефикасност на отговора срещу Omicron BA.4-5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години по отношение както на GMR, така и на разликата в честотата на серологичен отговор (Таблица 3).

В проучването е оценено и нивото на NT50 срещу Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 и референтните щамове преди ваксинацията и 1 месец след ваксинацията при участници, получили бустер (четвърта доза) (Таблица 4).

Таблица 3. SARS-CoV-2 GMT (NT50) и разлика в процента участници с отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 от Проучване 5 и Comirnaty от подгрупа от Проучване 4 – участници със или без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMT (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Проучване 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/≥ 56 години**	**Възраст ≥ 56 години Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**n[а]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[д]	2,91 (2,45; 3,44)[е]
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[ж]
Разлика в процента участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината Възраст ≥ 56 години**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/ ≥ 56 години**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[k])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[k])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[и])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[е]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[м]	26,77 (19,59; 33,95)[н]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво. Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела с използване на модел на линейна регресия с термини „неутрализиращи антитела на изходно ниво“ (log скала) и „група според вида на ваксината“ или „възрастова група“.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).
д. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67.
е. Превъзходство е декларирано, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 1.
ж. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,8.
з. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчисление.
и. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
й. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
к. Разлика в съотношенията, изразена като процент.
л. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), за разликата в съотношенията. Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение.
м. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > -10%.
н. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор > -5%.

Таблица 4. Средно геометрични титри – подгрупи участници, ваксинирани с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, от Проучване 5 —преди и 1 месец след бустер (четвърта доза) – участници на възраст 12 и повече години – със или без данни за инфекция - популация, оценима за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Възраст 12 до 17 години		Възраст 18 до 55 години		Възраст 56 и повече години	
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 месец	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 месец	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4-5 на Omicron B.1.1.529).

Comirnaty
Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥ 56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози от първоначално разрешената за употреба иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥ 30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 5.

Таблица 5. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 6.

Таблица 6. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19

Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 7), тъй като

броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 7. Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥ 30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥ 125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород < 300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.

д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.

е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.

ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване > 2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници,

получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е > 0,67.

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето (94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Първоначалните дескриптивни резултати за ефикасността на ваксината при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 са представени в Таблица 8. Не са наблюдавани случаи на COVID-19 нито в групата с ваксината, нито в групата с плацебо при участници с данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Таблица 8. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2: участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – фаза 2/3 –популация, оценима за ефикасност, състояща се от деца на възраст 5 до 11 години

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 μg/доза Nа=1 305 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)	**Плацебо Nа=663 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2), и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

Направен е анализ за ефикасност на база предварително определени хипотези при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

В анализа за ефикасност на Проучване 3 при деца на възраст 5 до 11 години, без данни за предишна инфекция, са наблюдавани 10 случая при 2 703 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 348 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 88,2% (95% доверителен интервал 76,2; 94,7) през периода, когато вариантът Делта е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 12 случая при 3 018 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 511 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 85,7% (95% доверителен интервал 72,4; 93,2).

В Проучване 3 при анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници е демонстрирана ефективност с помощта на „имунологичен бриджинг“ на имунни отговори за сравнение на деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) в частта фаза 2/3 на Проучване 3 с участници на възраст 16 до 25 години в частта фаза 2/3 на Проучване 2, които са без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2 и които отговарят на предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ както по отношение на средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR), така и по отношение на разликата в серологичния отговор, определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво (преди Доза 1).

GMR на SARS-CoV-2 NT50 1 месец след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) спрямо това при млади възрастни на възраст 16 до 25 години е 1,04 (2-странен 95% ДИ: 0,93; 1,18). Сред участниците без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, 99,2% от децата на възраст 5 до 11 години и 99,2% от участниците на възраст 16 до 25 години имат серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 2. Разликата в съотношението на участниците със серологичен отговор между 2-те възрастови групи (деца – млади възрастни) е 0,0% (2-странен 95% ДИ: -2,0%; 2,2%). Тази информация е представена в Таблица 9.

Таблица 9. Обобщение на средно геометричното съотношение на титрите на неутрализиращите антитела, намаляващи вирусната активност с 50%, и разликата в процентите на участници със серологичен отговор – сравнение между деца на възраст 5 до 11 години (Проучване 3) и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 2 – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ – фаза 2/3 –популация, оценима за имуногенност

		иРНК ваксина срещу COVID-19		
		10 μg/доза 5 до 11 години Nᵃ=264	**30 μg/доза 16 до 25 години Nᵃ=253**	**5 до 11 години/ 16 до 25 години**
	Времева точка[б]	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[г] (95% ДИ[г]) (Д/Н)**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг”[д]**
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е] (GMT[в])	1 месец след Доза 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точка[б]	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и] (95% ДИ[й])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг[к] (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е]	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (при вземане на кръв до 1 месец след Доза 2) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита за Доза 1 и 1 месец след Доза 2, неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визитите за Доза 1 и Доза 2 и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при

вземане на кръв на всяка непланирана визита до един месец след Доза 2), както и без анамнеза за COVID-19.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста преди ваксинацията и 1 месец след Доза 2. Тези стойности също така са знаменатели, използвани при процентните изчисления за степента на серологичен отговор.
б. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
д. „Имунологочен бриджинг“ на базата на GMT е деклариран, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка на GMR ≥ 0,8.
е. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
ж. n = Брой участници със серологичен отговор на базата на NT50 1 месец след Доза 2.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
и. Разлика в съотношенията, изразени като процент (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години).
й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
к. „Имунологичен бриджинг“, базиран на степента на серологичен отговор, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в серологичния отговор е по-голяма от -10,0%.

Имуногренност при деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. 5 до под 12-годишна възраст) – след бустер доза

Бустер доза Comirnaty е дадена на 401 произволно избрани участници в Проучване 3. Ефективността на бустер доза при възраст от 5 до 11 години се определя от имуногенността. Тази имуногенност бе оценена чрез NT50 спрямо референтния щам на SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Анализи на NT50 1 месец след бустер доза в сравнение с преди бустер доза демонстрират съществено увеличение на GMTs при лица от 5 до 11-годишна възраст без серологични или вирусологични данни за минала SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след доза 2 и бустер доза. Този анализ е обобщен в таблица 10.

Таблица 10. Обобщение на средно геометричните титри – NT50 – участници без доказателства за инфекция – фаза 2/3 – набор имуногенност – от 5 до 11-годишна възраст –популация оценима за имуногенност

	Времева точка за вземане на проба[а]		
Анализ	**1 месец след бустер доза ($n^{б}$=67)** **GMT[в] (95% ДИ[в])**	**1 месец след доза 2 ($n^{б}$=96)** **GMT[в] (95% ДИ[в])**	**1 месец след бустер доза/ 1 месец след доза 2** **GMR[г] (95% ДИ[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон
18 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Еднодозови флакони
Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 еднодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Многодозови флакони
Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 многодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 18-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения при съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.
- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Отворен флакон

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне изключва рискове от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и първоначално отваряне вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Comirnaty Omicron XBB.1.5 дисперсия се доставя в прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се синьо пластмасово капаче.

Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.
Един многодозов флакон (2,25 ml) съдържа 6 дози по 0,3 ml, вижте точки 4.2 и 6.6.

Вид опаковка с еднодозови флакони: 10 флакона.

Вид опаковка с многодозови флакони: 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е със **синьо пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 микрограма)/доза инжекционна дисперсия**. (деца на 5 до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.

- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml

- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява бистра до леко опалесцентна дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.
  - Многодозови флакони
    - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
    - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
    - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 за деца на възраст 5 до 11 години.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еднодозови флакони

EU/1/20/1528/022

Многодозови флакони

EU/1/20/1528/023

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Опаковка	**Дози в опаковка (вж. точки 4.2 и 6.6)**	**Съдържание на доза**
Многодозов флакон (0,4 ml) (червеникаво-кафяво капаче)	10 дози по 0,2 ml след разреждане	Една доза (0,2 ml) съдържа 3 микрограма ракстозинамеран (raxtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).
Многодозов флакон (0,48 ml) (жълто капаче)	3 дози по 0,3 ml след разреждане	Една доза (0,3 ml) съдържа 3 микрограма ракстозинамеран (raxtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).

Ракстозинамеран е едноверижна, 5'-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционна дисперсия (стерилен концентрат)
Ваксината представлява бяла до почти бяла замразена дисперсия (pH: 6,9 – 7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години без анамнеза за завършен курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или предишна инфекция със SARS-CoV-2
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза се прилага интрамускулно след разреждане като първичен курс от 3 дози. Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза, приложена най-малко 8 седмици след втората доза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Ако едно дете навърши 5 години в интервала между приложението на дозите от първичния курс, това дете трябва да завърши първичния курс на същото дозово ниво от 3 микрограма.

Кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години с анамнеза за завършен курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или предишна инфекция със SARS-CoV-2
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза се прилага интрамускулно след разреждане като единична доза на кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Тежко имунокомпрометирани лица на възраст 6 месеца до 4 години
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Взаимозаменяемост
Първичният курс може да се състои или от Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, или от Comirnaty Omicron XBB.1.5 (или от комбинация), но не трябва да се надвишава общия брой дози, изисквани като първичен курс. Първичният курс трябва да се прилага само веднъж.

Взаимозаменяемостта на Comirnaty с ваксини срещу COVID-19 от други производители не е установена.

Педиатрична популация
Предлагат се педиатрични лекарствени форми за деца на възраст 5 до 11 години. За подробна информация, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

Безопасността и ефикасността на ваксината при кърмачета на възраст под 6 месеца все още не са установени.

Начин на приложение

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно след разреждане (вж. точка 6.6).

Червеникаво-кафяво капаче (флакон с 10 дози)
След разреждане флаконите Comirnaty Omicron XBB.1.5 с червеникаво-кафяво капаче съдържат **10 дози** ваксина **по 0,2 ml**. За да се изтеглят 10 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на 10 дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

- Всяка доза трябва да съдържа **0,2 ml** ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза **0,2 ml**, изхвърлете флакона и останалия обем.

- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Жълто капаче (флакон с 3 дози)
След разреждане флаконите Comirnaty Omicron XBB.1.5 с **жълто капаче** съдържат **3 дози** ваксина **по 0,3 ml**. Може да се използват стандартни спринцовки и игли, за да се изтеглят 3 дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:
- Всяка доза трябва да съдържа **0,3 ml** ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза **0,3 ml**, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

При кърмачета на възраст от 6 до по-малко от 12 месеца, предпочитаното място на инжектиране е предно-страничната част на бедрото. При лица на възраст 1 и повече години препоръчителното място на инжектиране е предно-страничната част на бедрото или делтоидният мускул.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указания относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия
Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност
Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване
Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването
Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица
Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия. Ефикасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Продължителност на защитата
Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Съпътстващото приложение на Comirnaty Omicron XBB.1.5 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не е предназначена за лица на възраст над 5 години.

За подробна информация относно употребата при лица на възраст над 5 години, моля, вижте кратката характеристика на продукта за съответните състави.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty Omicron XBB.1.5 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 се основават на данните за безопасност на предишните ваксини Comirnaty.

Comirnaty
Кърмачета на възраст 6 до 23 месеца – след 3 дози
В анализ на Проучване 3 (фаза 2/3), 2 176 кърмачета (1 458, получили първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty 3 µg и 718, получили плацебо) са на възраст 6 до 23 месеца. На базата на данни от периода на заслепено, плацебо-контролирано проследяване до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г., 720 кърмачета на възраст 6 до 23 месеца, получили първичен курс от 3 дози (483, получили Comirnaty 3 µg и 237, получили плацебо) са проследени за период с медиана 1,7 месеца след третата доза.

Най-честите нежелани реакции при кърмачета на възраст 6 до 23 месеца, получили която и да е доза от първичния курс, са раздразнителност (> 60%), сънливост (> 40%), понижен апетит (> 30%), чувствителност на мястото на инжектиране (> 20%), зачервяване на мястото на инжектиране и повишена температура (> 10%).

Деца на възраст 2 до 4 години – след 3 дози
В анализ на Проучване 3 (фаза 2/3) 3 541 деца (2 368, получили Comirnaty 3 µg и 1 173, получили плацебо) са на възраст 2 до 4 години. На базата на данни от периода на заслепено, плацебо-контролирано проследяване до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г., 1 268 деца на възраст 2 до 4 години, получили първичен курс от 3 дози (863, получили Comirnaty 3 µg и 405, получили плацебо) са проследени за период с медиана 2,2 месеца след третата доза.

Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 2 до 4 години, получили която и да е доза от първичния курс, включват болка на мястото на инжектиране и умора (> 40%), зачервяване на мястото на инжектиране и повишена температура (> 10%).

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
В Проучване 3 общо 3 109 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 10 µg и общо 1 538 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 20 май 2022 г., 2 206 (1 481, получили Comirnaty 10 µg, и 725, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза в плацебо-контролирания заслепен период на проследяване. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при участници на възраст 5 до 11 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 5 до 11 години, които са получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 50%), главоболие (> 30%), зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (≥ 20%), миалгия, втрисане и диария (> 10%).

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза
В подгрупа от Проучване 3 общо 2 408 деца на възраст от 5 до 11 години са получили бустер доза Comirnaty 10 μg най-малко 5 месеца (диапазон 5,3 до 19,4 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата във фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г. (медиана на времето на проследяване 6,4 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдаваиня след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години след бустер дозата са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 90%), умора и главоболие (> 70%), миалгия и втрисане (> 40%), артралгия и пирексия (> 20%).

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза Comirnaty 30 μg и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и 145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата с плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 50%), миалгия (> 40%), втрисане (> 30%), артралгия (> 20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (> 10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия (> 30%), втрисане и артралгия (> 20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19
В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността (вж. точка 5.1).

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Кърмачета на възраст 6 до 23 месеца – след бустера (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 39 участници на възраст 6 до 23 месеца, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 до 8,6 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,7 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 6 до 23 месеца са раздразнителност (> 20%), понижен апетит (> 10%) и сънливост (> 10%).

Деца на възраст 2 до 4 години – след бустера (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 124 участници на възраст 2 до 4 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,2 до 8,6 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,8 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 2 до 4 години са болка на мястото на инжектиране (> 30%) и умора (> 20%).

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 113 участници на възраст 5 до 11 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 до 8,5 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,6 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 5 до 11 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%) и болка в мускулите (> 10%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 5 (Фаза 2/3) 107 участници на възраст 12 до 17 години, 313 участници на възраст 18 до 55 години и 306 участници на възраст 56 и повече години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 μg) 5,4 до 16,9 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,5 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 12 и повече години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 50%), главоболие (> 40%), болка в мускулите (> 20%), втрисане (> 10%) и болка в ставите (> 10%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 6 месеца и по-големи, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 6 месеца и по-големи

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив[и], пруритус, уртикария, ангиоедем[б])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	Много чести	Раздразнителност[к]
	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие; сънливост[к]
	Нечести	Замайване[г]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[в]
	С неизвестна честота	Парестезия[г]; хипестезия[г]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[г]; перикардит[г]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[г]
	Чести	Гадене; повръщане[г]

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[г]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[д]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[л]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране; чувствителност на мястото на инжектиране[к]; умора; втрисане; пирексия[е]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране[з]
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[г]; оток на лицето[ж]

а. При участници на възраст 5 и повече години се съобщава за по-голяма честота на лимфаденопатия след бустер (≤ 2,8%) доза, отколкото след първоначални (≤ 0,9%) дози от ваксината.
б. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е "редки".
в. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата с плацебо.
г. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
д. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
е. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
ж. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър, през постмаркетинговия период.
з. Зачервяване на мястото на инжектиране възниква с по-голяма честота (много чести) при участници на възраст 6 месеца до 11 години.
и. Категорията по честота за обрив е „чести" при участници на възраст 6 до 23 месеца.
й Категорията по честота за понижен апетит е „много чести" при участници на възраст 6 до 23 месеца.
к „Раздразнителност", „чувствителност на мястото на инжектиране" и „сънливост" се отнасят за участници на възраст 6 до 23 месеца.
л Повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит

Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V и да включат партидния номер, ако е наличен.

4.9 Предозиране

Има налични данни за предозиране при 52-ма участници, включени в клиничното изпитване, които поради грешка в разреждането са получили 58 микрограма Comirnaty. Ваксинираните не съобщават за повишена реактогенност или нежелани реакции.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Имуногенност при кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 6, 60 участници на възраст 6 месеца до 4 години са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg), след като са получили 3 предишни дози Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за дисперсия. Резултатите включват данни за имуногенност от подгрупа за сравнение от участници на възраст 6 месеца до 4 години в Проучване 3, получили 3 дози Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за дисперсия.

На 1-вия месец след бустер доза (четвърта доза), бустер доза с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) предизвиква по-високи титри на специфични неутрализиращи антитела срещу Omicron BA.4-5 (независимо от SARS-CoV-2 статуса на изходно ниво) в сравнение с титрите в групата за сравнение от участници, получили 3 дози Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за дисперсия. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) предизвиква също и подобни титри на специфични антитела срещу референтен щам в групата за сравнение.

Резултатите за имуногенност на ваксината след бустер доза при участници на възраст 6 месеца до 4 години са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Средно геометрични титри – Подгрупа от проучване 6 – участници със и без данни за инфекция – възраст 6 месеца до 4 години – популация, оценима за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-	Възрастова група	Времева точка за вземане на проба[а]	Група според вида на ваксината (както е определена/рандомизирана)			
			Проучване 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg Доза 4 и 1 месец след Доза 4		Проучване 3 Comirnaty 3 µg Доза 3 и 1 месец след Доза 3	
			n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[г])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	6 месеца до 4 години	Преди ваксинацията	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 месец	58	1 695,2 (1 151,8; 2 494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Референтен щам - NT50 (титър)[г]	6 месеца до 4 години	Преди ваксинацията	57	2 678,1 (1 913,0; 3 749,2)	53	776,8 (536,4; 1 125,0)
		1 месец	58	9 733,0 (7 708,2; 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4; 11 356,8)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

Имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)

При анализ на подгрупа от Проучване 6, 103 участници на възраст 5 до 11 години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Резултатите включват данни за имуногенност от подгрупа за сравнение от участници на възраст 5 до 11 години в Проучване 3, получили 3 дози Comirnaty. При участниците на възраст 5 до 11 години, получили четвърта доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, и участниците на възраст 5 до 11 години, получили трета доза Comirnaty, съответно 57,3% и 58,4% са били позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Имунният отговор 1 месец след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква като цяло подобни титри на специфични неутрализиращи антитела срещу Omicron BA.4/BA.5 в сравнение с титрите в групата за сравнение от участници, получили 3 дози Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква също и подобни титри на специфични антитела срещу референтен щам в сравнение с титрите в групата за сравнение.

Резултатите за имуногенност на ваксината след бустер доза при участници на възраст 5 до 11 години са представени в Таблица 3.

Таблица 3. Проучване 6 – средно геометрично съотношение и средно геометрични титри – участници със и без данни за инфекция – възраст 5 до 11 години – популация, оценима за имуногенност

Тест за неут-ралузация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Група според вида на ваксината (както е определена/рандомизирана)				
		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Доза 4 и 1 месец след Доза 4		Проучване 3 Comirnaty 10 µg Доза 3 и 1 месец след Доза 3		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMR[г] (95% ДИ[г])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[д]	Преди ваксина-цията	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 месец	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Референтен щам - NT50 (титър)[д]	Преди ваксина-цията	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 месец	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности за анализа, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани резултати от теста с използване на модел на линейна регресия с логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела на изходно ниво, инфекциозен статус след изходно ниво и група според вида на ваксината като ковариати.

д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

Имуногенност при участници на възраст 12 и повече години – след бустера (четвърта доза)
При анализ на подгрупа от Проучване 5, 105 участници на възраст 12 до 17 години, 297 участници на възраст 18 до 55 години и 286 участници на възраст 56 и повече години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. При участниците на възраст 12 до 17 години, 18 до 55 години и 56 и повече години съответно 75,2%; 71,7% и 61,5% са позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Анализите на титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron BA.4-5 и срещу референтен щам, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), сред участници на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5 в сравнение с подгрупа участници от Проучване 4, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, показват превъзходство на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 спрямо Comirnaty на базата на средно геометричното съотношение (GMR) и не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор по отношение на отговора срещу Omicron BA.4-5, както и не по-малка ефикасност на имунния отговор срещу референтния щам на базата на GMR (Таблица 4).

Анализите на NT50 срещу Omicron BA.4/BA.5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в Проучване 5, показват не по-малка ефикасност на отговора срещу Omicron BA.4-5 сред участниците на възраст 18 до 55 години в сравнение с участниците на възраст 56 и повече години по отношение както на GMR, така и на разликата в честотата на серологичен отговор (Таблица 4).

В проучването е оценено и нивото на NT50 срещу Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 и референтните щамове преди ваксинацията и 1 месец след ваксинацията при участници, получили бустер (четвърта доза) (Таблица 5).

Таблица 4. SARS-CoV-2 GMT (NT50) и разлика в процента участници с отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 от Проучване 5 и Comirnaty от подгрупа от Проучване 4 – участници със или без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMT (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Проучване 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/≥ 56 години**	**Възраст ≥ 56 години Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**n[а]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[в] (95% ДИ[в])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16)[д]	2,91 (2,45; 3,44)[е]
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56)[ж]
Разлика в процента участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Подгрупа от Проучване 4 Comirnaty**		**Сравнение между възрастовите групи**	**Сравнение между групите според вида на ваксината Възраст ≥ 56 години**
	Възраст 18 до 55 години		**Възраст 56 и повече години**		**Възраст 56 и повече години**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Възраст 18 до 55 години/ ≥ 56 години**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5/ Comirnaty**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[k])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[k])**	**N[з]**	**n[и] (%) (95% ДИ[и])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**	**Разлика[к] (95% ДИ[л])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[е]	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63)[м]	26,77 (19,59; 33,95)[н]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво. Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела с използване на модел на линейна регресия с термини „неутрализиращи антитела на изходно ниво“ (log скала) и „група според вида на ваксината“ или „възрастова група“.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).
д. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67.
е. Превъзходство е декларирано, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 1.
ж. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка за GMR е ≥ 0,8.
з. N = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчисление.
и. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
й. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
к. Разлика в съотношенията, изразена като процент.
л. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), за разликата в съотношенията. Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение.
м. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > -10%.
н. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор > -5%.

Таблица 5. Средно геометрични титри – подгрупи участници, ваксинирани с Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, от Проучване 5 —преди и 1 месец след бустер (четвърта доза) – участници на възраст 12 и повече години – със или без данни за инфекция - популация, оценима за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Възраст 12 до 17 години		Възраст 18 до 55 години		Възраст 56 и повече години	
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 месец	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Референтен щам – NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 месец	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4-5 на Omicron B.1.1.529).

Comirnaty
Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥ 56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози от първоначално разрешената за употреба иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата с плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата с плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата с плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата с плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥ 30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 6.

Таблица 6. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97, 6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 7.

Таблица 7. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата с плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19

Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 8), тъй като

броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 8. Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥ 30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥ 125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород < 300 mm Hg);
- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.

г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.

д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.

е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клиницист.

ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване > 2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници,

получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е > 0,67.

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето (94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Първоначалните дескриптивни резултати за ефикасността на ваксината при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 са представени в Таблица 9. Не са наблюдавани случаи на COVID-19 нито в групата с ваксината, нито в групата с плацебо при участници с данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Таблица 9. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2: участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – фаза 2/3 –популация, оценима за ефикасност, състояща се от деца на възраст 5 до 11 години

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 μg/доза Nа=1 305 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)	**Плацебо Nа=663 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2), и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

Направен е анализ за ефикасност на база предварително определени хипотези при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

В анализа за ефикасност на Проучване 3 при деца на възраст 5 до 11 години, без данни за предишна инфекция, са наблюдавани 10 случая при 2 703 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 348 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 88,2% (95% доверителен интервал 76,2; 94,7) през периода, когато вариантът Делта е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 12 случая при 3 018 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 511 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 85,7% (95% доверителен интервал 72,4; 93,2).

В Проучване 3 при анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници е демонстрирана ефективност с помощта на „имунологичен бриджинг“ на имунни отговори за сравнение на деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) в частта фаза 2/3 на Проучване 3 с участници на възраст 16 до 25 години в частта фаза 2/3 на Проучване 2, които са без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2 и които отговарят на предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ както по отношение на средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR), така и по отношение на разликата в серологичния отговор, определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво (преди Доза 1).

GMR на SARS-CoV-2 NT50 1 месец след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) спрямо това при млади възрастни на възраст 16 до 25 години е 1,04 (2-странен 95% ДИ: 0,93; 1,18). Сред участниците без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, 99,2% от децата на възраст 5 до 11 години и 99,2% от участниците на възраст 16 до 25 години имат серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 2. Разликата в съотношението на участниците със серологичен отговор между 2-те възрастови групи (деца – млади възрастни) е 0,0% (2-странен 95% ДИ: -2,0%; 2,2%). Тази информация е представена в Таблица 10.

Таблица 10. Обобщение на средно геометричното съотношение на титрите на неутрализиращите антитела, намаляващи вирусната активност с 50%, и разликата в процентите на участници със серологичен отговор – сравнение между деца на възраст 5 до 11 години (Проучване 3) и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 2 – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ – фаза 2/3 –популация, оценима за имуногенност

		иРНК ваксина срещу COVID-19		
		10 μg/доза 5 до 11 години Nа=264	30 μg/доза 16 до 25 години Nа=253	5 до 11 години/ 16 до 25 години
	Времева точкаб	GMTв (95% ДИв)	GMTв (95% ДИв)	GMRг (95% ДИг)	Постигната цел при „имуно-бриджинг”д (Д/Н)
Средно геометричен титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%е (GMTв)	1 месец след Доза 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точкаб	nж (%) (95% ДИз)	nж (%) (95% ДИз)	Разлика %и (95% ДИй)	Постигната цел при „имуно-бриджингк (Д/Н)
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%е	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (при вземане на кръв до 1 месец след Доза 2) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита за Доза 1 и 1 месец след Доза 2, неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визитите за Доза 1 и Доза 2 и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при

вземане на кръв на всяка непланирана визита до един месец след Доза 2), както и без анамнеза за COVID-19.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста преди ваксинацията и 1 месец след Доза 2. Тези стойности също така са знаменатели, използвани при процентните изчисления за степента на серологичен отговор.
б. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
д. „Имунологочен бриджинг“ на базата на GMT е деклариран, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка на GMR ≥ 0,8.
е. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
ж. n = Брой участници със серологичен отговор на базата на NT50 1 месец след Доза 2.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
и. Разлика в съотношенията, изразени като процент (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години).
й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
к. „Имунологичен бриджинг“, базиран на степента на серологичен отговор, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в серологичния отговор е по-голяма от -10,0%.

Имуногренност при деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. 5 до под 12-годишна възраст) – след бустер доза

Бустер доза Comirnaty е дадена на 401 произволно избрани участници в Проучване 3. Ефективността на бустер доза при възраст от 5 до 11 години се определя от имуногенността. Тази имуногенност бе оценена чрез NT50 спрямо референтния щам на SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Анализи на NT50 1 месец след бустер доза в сравнение с преди бустер доза демонстрират съществено увеличение на GMTs при лица от 5 до 11-годишна възраст без серологични или вирусологични данни за минала SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след доза 2 и бустер доза. Този анализ е обобщен в таблица 11.

Таблица 11. Обобщение на средно геометричните титри – NT50 – участници без доказателства за инфекция – фаза 2/3 – набор имуногенност – от 5 до 11-годишна възраст –популация оценима за имуногенност

	Времева точка за вземане на проба[а]		
Анализ	**1 месец след бустер доза (n[б]=67) GMT[в] (95% CI[в])**	**1 месец след доза 2 (n[б]=96) GMT[в] (95% CI[в])**	**1 месец след бустер доза/ 1 месец след доза 2 GMR[г] (95% CI[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).

Ефикасност и имуногенност на първичен курс от 3 дози при кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години

Анализът за ефикасност при Проучване 3 е извършен в комбинираната популация от участници на възраст 6 месеца до 4 години на базата на потвърдени случаи сред 873 участници в групата с иРНК ваксина срещу COVID-19 и 381 участници в групата с плацебо (съотношение при рандомизацията 2:1), получили всичките 3 дози от интервенцията по проучването по времето на периода на заслепено проследяване, когато вариантът Omicron на SARS-CoV-2 (BA.2) е доминиращ циркулиращ вариант (дата на заключване на данните 17 юни 2022 г.).

Резултатите за ефикасността на ваксината след Доза 3 при участници на възраст 6 месеца до 4 години са представени в Таблица 12.

Таблица 12. Ефикасност на ваксината –първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 3 – период на заслепено проследяване – участници със и без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 3 – фаза 2/3 – на възраст 6 месеца до 4 години – популация, оценима за ефикасност (след 3 дози)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 3 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 3 µg/доза N[а]=873 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а]=381 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ[д])**
6 месеца до 4 години[д]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 до 4 години	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 месеца до 23 месеца	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Съкращения: NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2; VE = ефикасност на ваксината.

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след Доза 3) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визитите за Доза 1, 1 месец след Доза 2 (ако са налични) и за Доза 3 (ако са налични), неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 2 и Доза 3 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] на всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 3), както и без анамнеза за COVID-19.
а. N = брой участници в посочената група.
б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 3 до края на периода на наблюдение.
г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за VE е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

Ефикасността на ваксината при участници със и без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е подобна на тази при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Критериите за тежка форма на COVID-19 (както са описани в протокола на базата на определението на FDA и модифицирани за деца) са изпълнени при 12 случая (8 при получилите иРНК ваксина срещу COVID-19 и 4 при получилите плацебо) сред участниците на възраст 6 месеца до 4 години. Сред участниците на възраст 6 месеца до 23 месеца критериите за тежка форма на COVID-19 са изпълнени при 3 случая (2 при получилите иРНК ваксина срещу COVID-19 и 1 при получилите плацебо).

Анализът за имуногенност е проведен в подгрупата за „имунологичен бриджинг“ от 82 участници в Проучване 3 на възраст 6 до 23 месеца и 143 участници в Проучване 3 на възраст 2 до 4 години без данни за инфекция до 1-вия месец след Доза 3 към датата на заключване на данните 29 април 2022 г.

Сравняват се титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), между подгрупа за оценка на имуногенността от участници във Фаза 2/3 на възраст 6 до 23 месеца и на възраст 2 до 4 години от Проучване 3 на 1-вия месец след първичния курс от 3 дози, и избрана на случаен принцип подгрупа от участници в Проучване 2 фаза 2/3 на възраст 16 до 25 години 1 месец след първичен курс от 2 дози. Използван е тест за микронеутрализация спрямо референтен щам (USA_WA1/2020).

При първичния анализ за „имунологичен бриджинг“ са сравнени средно геометричните титри (с използване на средно геометричното съотношение [GMR]) и честотата на серологичен отговор (определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво преди Доза 1) в популацията, оценима за имуногенност, включваща участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 1-вия месец след Доза 3 при участници на възраст 6 до 23 месеца и на възраст 2 до 4 години, както и до 1 месец след Доза 2 при участници на възраст 16 до 25 години. Предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ са постигнати както за GMR, така и за серологичния отговор и при двете възрастови групи (Таблица 13).

Таблица 13. SARS-CoV-2 GMTs (NT50) и разлика в процентите на участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ - участници на възраст 6 месеца до 4 години (Проучване 3) 1 месец след Доза 3 и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) 1 месец след Доза 2 – без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMTs (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс							
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)[e]							
Възраст	**N[a]**	**GMT[б] (95% ДИ[б]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**N[a]**	**GMT[б] (95% ДИ[б]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**GMR[в,г] (95% ДИ)**
2 до 4 години	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 до 25 години	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 до 4 години/ 16 до 25 години	1,30 (1,13; 1,50)
6 до 23 месеца	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 до 25 години	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 до 23 месеца/ 16 до 25 години	1,19 (1,00; 1,42)
Разлика в процентите на участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс							
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2- NT50 (титър)[e]							
Възраст	**N[a]**	**n[e] (%) (95% ДИ[ж]) (1 месец след Доза 3)**	**Възраст**	**N[a]**	**n[e] (%) (95% ДИ[ж]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**Разлика в серологичния отговор %[з] (95% ДИ[и])[й]**
2 до 4 години	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16 до 25 години	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 до 4 години/ 16 до 25 години	1,2 (1,5, 4,2)
6 до 23 месеца	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 до 25 години	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 до 23 месеца/ 16 до 25 години	1,2 (3,4; 4,2)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни [(при вземането на кръвна проба до 1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3)] за минала инфекция със SARS-CoV-2 [(т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 3 (Проучване 3) и1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3), неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 2 и Доза 3 (Проучване 3) и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при вземането на кръвна проба на всяка непланирана визита до 1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3)], както и без анамнеза за COVID-19.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. N = Брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба за GMT и брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ както на изходно ниво, така и при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба за оценка на серологичния отговор.

б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (група с по-малка възраст на участниците минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
г. За всяка група с по-малка възраст на участниците (2 до 4 години, 6 до 23 месеца) „имунологичен бриджинг“, базиран на GMR, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за съотношението на GMR е по-голяма от 0,67 и оценката на GMR за времевата точка е ≥ 0,8.
д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
е. n = Брой участници със серологичен отговор за посочения анализ за дадената доза/времева точка за вземане на проба.
ж. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson
з. Разлика в съотношенията, изразена като процент (група с по-малка възраст на участниците минус възраст 16 до 25 години).
и. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
й. За всяка група с по-малка възраст на участниците (2 до 4 години, 6 до 23 месеца) „имунологичен бриджинг“, базиран на степента на серологичен отговор, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в съотношенията е по-голяма от -10,0%, при условие че са постигнати критериите за „имунологичен бриджинг“ на базата на GMR.

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилаган интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен

ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

Замразен флакон
18 месеца, когато се съхранява при -90°C до -60°C.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразен флакон
10 седмици съхранение и транспортиране при 2°C до 8°C в рамките на 18-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2°C до 8°C, тя трябва да се съхранява при 2°C до 8°C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник, и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа при температурни отклонения по време на съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2°C до 2°C, и в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2°C и 8°C.
- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8°C до 30°C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Разреден лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2ºC до 30ºC, след разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Червеникаво-кафяво капаче (флакон с 10 дози)

0,4 ml концентрат за дисперсия в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и **отчупващо се червеникаво-кафяво пластмасово капаче**. Всеки флакон съдържа **10 дози**, вижте точка 6.6.

Вид опаковка: 10 флакона

Жълто капаче (флакон с 3 дози)

0,48 ml концентрат за дисперсия в прозрачен многодозов флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и **отчупващо се жълто пластмасово капаче**. Всеки флакон съдържа **3 дози**, вижте точка 6.6.

Вид опаковка: 10 флакона

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Червеникаво-кафяво капаче (флакон с 10 дози)

*Указания за подготовка на флакон с **червеникаво-кафяво капаче** преди употреба*
Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **червеникаво-кафяво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго или флаконът е с друг цвят капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 2 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

*Разреждане на флакон с **червеникаво-кафяво капаче***

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 2,2 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

*Приготвяне на дози **0,2 ml** с използване на флакон с **червеникаво-кафяво капаче***

- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят **10 дози** по **0,2 ml**.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете **0,2 ml** Comirnaty Omicron XBB.1.5 за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години.
  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа **0,2 ml** ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза **0,2 ml**, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Жълто капаче (флакон с 3 дози)

*Указания за подготовка на флакон с **жълто капаче** преди употреба*

Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **жълто пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго или флаконът е с друг цвят капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 2 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

*Разреждане на флакон с **жълто капаче***

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **1,1 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,1 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

*Приготвяне на дози **0,3 ml** с използване на флакон с **жълто капаче***

- След разреждане флаконът съдържа **1,58 ml**, от които могат да се изтеглят **3 дози** по **0,3 ml**.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете **0,3 ml** Comirnaty Omicron XBB.1.5 за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. Може да се използват **стандартни спринцовки и/или игли**, за да се изтеглят 3 дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа **0,3 ml** ваксина.

- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза **0,3 ml**, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/024
EU/1/20/1528/026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното(ите) вещество(а)

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Германия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ирландия

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
САЩ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (10 флакона)
ЕТИКЕТ НА КУТИЯТА (195 флакона)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Еднодозови флакони
Всеки флакон съдържа 1 доза 0,3 ml.

Многодозови флакони
Всеки флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия

Еднодозови флакони
10 еднодозови флакона

Многодозови флакони
10 многодозови флакона
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Да не се разрежда преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.

www.comirnatyglobal.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишен срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да са съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Многодозови флакони
След първото пробиване на запушалката на флакона, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еднодозови флакони
EU/1/20/1528/013

Многодозови флакони
EU/1/20/1528/002 10 многодозови флакона
EU/1/20/1528/003 195 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY 30 µg инжекция
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разрежда.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Еднодозови флакони
1 доза

Многодозови флакони
6 дози 30 µg

6. ДРУГО

Многодозови флакони
Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (10 флакона)
ЕТИКЕТ НА КУТИЯТА (195 флакона)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
деца на възраст 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа 10 дози по 0,2 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

Преди употреба разредете всеки флакон с 1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/004 10 многодозови флакона
EU/1/20/1528/005 195 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY 10 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 дози 10 µg след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
деца на 6 месеца до 4 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа 10 дози по 0,2 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

Преди употреба разредете всеки флакон с 2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY 3 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 дози 3 µg след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (10 флакона)
ЕТИКЕТ НА КУТИЯТА (195 флакона)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/фамтозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една доза съдържа 15 микрограма тозинамеран и 15 микрограма фамтозинамеран.

Еднодозови флакони
Всеки флакон съдържа 1 доза 0,3 ml.

Многодозови флакони
Всеки флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия

Еднодозови флакони
10 еднодозови флакона

Многодозови флакони
10 многодозови флакона
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Да не се разрежда преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишен срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да са съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Многодозови флакони
След първото пробиване на запушалката на флакона, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еднодозови флакони
EU/1/20/1528/014

Многодозови флакони

EU/1/20/1528/008 10 многодозови флакона
EU/1/20/1528/009 195 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg инжекция
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/фамтозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разрежда.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Еднодозови флакони
1 доза

Многодозови флакони
6 дози 15/15 µg

6. ДРУГО

Многодозови флакони
Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (10 флакона)
ЕТИКЕТ НА КУТИЯТА (195 флакона)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия
деца на възраст 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/фамтозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа 10 дози по 0,2 ml.
Една доза съдържа 5 микрограма тозинамеран и 5 микрограма фамтозинамеран.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

Преди употреба разредете всеки флакон с 1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/011 10 многодозови флакона
EU/1/20/1528/012 195 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/фамтозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 дози 5/5 µg след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
деца на възраст 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/фамтозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една доза съдържа 5 микрограма тозинамеран и 5 микрограма фамтозинамеран.

Еднодозови флакони
Всеки флакон съдържа 1 доза 0,3 ml.

Многодозови флакони
Всеки флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия

Еднодозови флакони
10 еднодозови флакона

Многодозови флакони
10 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Да не се разрежда преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишен срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да са съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Многодозови флакони
След първото пробиване на запушалката на флакона, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еднодозови флакони
EU/1/20/1528/015

Многодозови флакони
EU/1/20/1528/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg инжекция
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/фамтозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разрежда.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Еднодозови флакони
1 доза

Многодозови флакони
6 дози 5/5 µg

6. ДРУГО

Многодозови флакони
Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия
деца на 6 месеца до 4 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/фамтозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа 10 дози по 0,2 ml.
Една доза съдържа 1,5 микрограма тозинамеран и 1,5 микрограма фамтозинамеран.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

Преди употреба разредете всеки флакон с 2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/017

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
тозинамеран/фамтозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 дози 1,5/1,5 µg след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (10 флакона)
ЕТИКЕТ НА КУТИЯТА (195 флакона)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една доза съдържа 30 микрограма ракстозинамеран.

Еднодозови флакони
Всеки флакон съдържа 1 доза 0,3 ml.

Многодозови флакони
Всеки флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия

Еднодозови флакони
10 еднодозови флакона

Многодозови флакони
10 многодозови флакона
195 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Да не се разрежда преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишен срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да са съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Многодозови флакони
След първото пробиване на запушалката на флакона, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еднодозови флакони
EU/1/20/1528/018

Многодозови флакони
EU/1/20/1528/019 10 многодозови флакона
EU/1/20/1528/020 195 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg инжекция
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разрежда.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Еднодозови флакони
1 доза

Многодозови флакони
6 дози 30 µg

6. ДРУГО

Многодозови флакони
Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (предварително напълнена спринцовка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка
възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1 доза 0,3 ml. Една доза съдържа 30 микрограма ракстозинамеран.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия
10 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Еднократна употреба

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишен срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да са съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ (предварително напълнена спринцовка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg инжекция
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 доза

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
деца на възраст 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа 10 дози по 0,2 ml.
Една доза съдържа 10 микрограма ракстозинамеран.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

Преди употреба разредете всеки флакон с 1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/021

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 дози 10 µg след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия
деца на възраст 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран/фамтозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една доза съдържа 10 микрограма ракстозинамеран.

Еднодозови флакони
Всеки флакон съдържа 1 доза 0,3 ml.

Многодозови флакони
Всеки флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия

Еднодозови флакони
10 еднодозови флакона

Многодозови флакони
10 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Да не се разрежда преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишен срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да са съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Многодозови флакони
След първото пробиване на запушалката на флакона, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еднодозови флакони
EU/1/20/1528/022

Многодозови флакони
EU/1/20/1528/023

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg инжекция
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разрежда.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Еднодозови флакони
1 доза

Многодозови флакони
6 дози 10 µg

6. ДРУГО

Многодозови флакони
Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
деца на 6 месеца до 4 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа **10** дози по **0,2 ml**.
Една доза съдържа 3 микрограма ракстозинамеран.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

Преди употреба разредете всеки флакон с **2,2 ml** натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 дози **по 0,2 ml** след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
деца на 6 месеца до 4 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разреждане всеки флакон съдържа **3** дози по **0,3 ml**.
Една доза съдържа 3 микрограма ракстозинамеран.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, холестерол, трометамол, трометамолов хидрохлорид, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционна дисперсия
10 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение след разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

Сканирайте за повече информация.
www.comirnatyglobal.com

Преди употреба разредете всеки флакон с **1,1 ml** натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (при -90°C до -60°C):
Срок на годност при 2°C до 8°C: ……..
(Максимум 10 седмици. Задраскайте предишния срок на годност.)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 2°C до 8°C след получаване. Да не се замразява повторно.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След разреждане, да се съхранява при 2°C до 30°C и да се използва в рамките на 12 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1528/026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg стерилен концентрат
иРНК ваксина срещу COVID-19
ракстозинамеран
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 дози **по 0,3 ml** след разреждане

6. ДРУГО

Час за изхвърляне:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
Възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
тозинамеран (tozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty
3. Как се прилага Comirnaty
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва

Comirnaty е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия се прилага на възрастни и юноши, на възраст 12 и повече години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty

Comirnaty не трябва да се прилага
- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена ваксината:

- ако някога сте имали тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като Ви е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако Ви притеснява процесът на ваксиниране или някога сте припадали след поставяне на инжекция с игла.
- ако имате тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вие можете да бъдете ваксинирани, ако имате леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако имате проблем с кръвосъсирването, лесно получавате синини или използвате лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако имате отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната Ви система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Ефикасността на Comirnaty може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако сте с отслабена имунна система, може да получите допълнителни дози Comirnaty. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 12 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета на възраст 6 месеца и по-големи и деца на възраст под 12 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, или наскоро Ви е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Comirnaty може да се прилага по време на бременност. Големият обем от информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с Comirnaty през втория и третия

триместър, не показва ваксинацията да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт.

Comirnaty може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността Ви за шофиране или работа с машини. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди да шофирате или да работите с машини.

3. Как се прилага Comirnaty

Comirnaty се прилага като инжекция от 0,3 ml в мускул в горната част на ръката.

Ще Ви бъде направена 1 инжекция, независимо дали преди това сте получавали ваксина срещу COVID-19.

Ако преди това сте били ваксиниран(а) с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получавате доза Comirnaty, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако сте с отслабена имунна система, може да получите допълнителни дози Comirnaty.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора, главоболие
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Някои от тези нежелани реакции са малко по-чести при юноши на 12 до 15 години, отколкото при възрастни.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- зачервяване на мястото на инжектиране
- гадене, повръщане
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- намален апетит
- замайване

- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Еднодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 еднодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Многодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразени флакони: След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новият срок на годност при съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксината не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Отворени флакони: След първото пробиване на запушалката на флакона, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty
- Активното вещество на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се нарича тозинамеран.
  - Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml с 30 микрограма тозинамеран.
  - Един многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml, всяка с 30 микрограма тозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна или в
- еднодозов флакон с 1 доза – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче, или в
- многодозов флакон с 6 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче.

Вид опаковка с еднодозови флакони: 10 флакона
Видове опаковки с многодозови флакони: 10 флакона или 195 флакона
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz

Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Прилагайте Comirnaty интрамускулно като единична доза 0,3 ml, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е със **сиво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия**. (лица на 12 и повече години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml

- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.

- След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.
  - Многодозови флакони
    - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
    - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
    - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Деца на 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
тозинамеран (tozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди тази ваксина да бъде приложена на Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за него информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва

Comirnaty е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия се прилага на деца на възраст от 5 до 11 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty не съдържа вируса, за да създаде имунитет, той не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, преди ваксината да му бъде приложена:
- ако има тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго Вашето дете ще бъде защитено.

Ефикасността на Comirnaty може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty. В тези случаи трябва да продължи да спазва физическите предпазни мерки, за да помогне за превенцията на COVID-19. Освен това близките контактни лица на детето Ви трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с неговия лекар.

Деца
Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 5 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty
Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако детето Ви използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако Вашето дете е бременно, трябва да кажете на неговия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да му бъде приложена тази ваксина.

Comirnaty може да се прилага по време на бременност. Големият обем от информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с Comirnaty през втория и третия триместър, не показва ваксинацията да има неблагоприятни ефекти върху бременността или

новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт.

Comirnaty може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността на Вашето дете за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание от негова страна.

3. Как се прилага Comirnaty

Comirnaty се прилага след разреждане като инжекция от 0,2 ml в мускул в горната част на ръката на Вашето дете.

На детето Ви ще бъде направена 1 инжекция, независимо дали преди това е получавало ваксина срещу COVID-19.

Ако преди това детето Ви е било ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получава доза Comirnaty, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора, главоболие
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене, повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- намален апетит
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 4 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксина не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty
- Активното вещество на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се нарича тозинамеран. След разреждане флаконът съдържа 10 дози по 0,2 ml, всяка с 10 микрограма тозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 10 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се оранжево пластмасово капаче.

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Прилагайте Comirnaty интрамускулно след разреждане като единична доза 0,2 ml, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **оранжево пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (деца на 5 до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 4 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,3 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml

- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете 0,2 ml Comirnaty за деца на възраст 5 до 11 години.
  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
тозинамеран (tozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди тази ваксина да бъде приложена на Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за него информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty и за какво се използва

Comirnaty е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия се прилага на кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty не съдържа вируса, за да създаде имунитет, той не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, преди ваксината да му бъде приложена:
- ако има тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго Вашето дете ще бъде защитено.

Ефикасността на Comirnaty може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty. В тези случаи трябва да продължи да спазва физическите предпазни мерки, за да помогне за превенцията на COVID-19. Освен това близките контактни лица на детето Ви трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с неговия лекар.

Деца
Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст 5 години до 11 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за деца на възраст 5 до 11 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty
Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако детето Ви използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не е предназначена за лица на възраст над 5 години.

За подробна информация относно употребата при лица на възраст над 5 години, моля, вижте листовката на съответните състави.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността на Вашето дете за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание от негова страна.

3. Как се прилага Comirnaty

Ако кърмачето Ви е на възраст от 6 месеца до по-малко от 12 месеца, Comirnaty ще му бъде прилаган след разреждане като инжекция от 0,2 ml в мускул на бедрото. Ако кърмачето или детето Ви е на възраст 1 година или по-голямо, Comirnaty ще му бъде прилаган след разреждане като инжекция от 0,2 ml в мускул на бедрото или в мускул в горната част на ръката.

Ако Вашето дете не е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или не е било инфектирано с COVID-19 в миналото, ще му бъдат направени максимум 3 инжекции (общия брой дози, изисквани като първоначален курс). Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза, за да се завърши първичният курс.

Ако Вашето дете преди това е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или е боледувало от COVID-19, ще получи 1 инжекция. Ако преди това е ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получава доза Comirnaty, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако Вашето дете навърши 5 години в интервала между приложението на дозите от първичния курс, трябва да завърши първичния курс на същото дозово ниво от 3 микрограма.

Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty.

Взаимозаменяемост
Вашето дете може да получи или Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, или Comirnaty Omicron XBB.1.5 (или комбинация) за първичния курс. Не трябва да получава повече от общия брой дози, необходими като първичен курс. Първичният курс трябва да му бъде приложен само веднъж.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- раздразнителност (6 месеца до < 2 години)
- на мястото на инжектиране: болка/зачервяване, оток
- умора, главоболие
- сънливост (6 месеца до < 2 години)
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене, повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)

- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж („чести“ при възраст 6 месеца < 2 години)
- намален апетит(„много чести“ при възраст 6 месеца < 2 години)
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксина не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty

- Активното вещество на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се нарича тозинамеран. След разреждане флаконът съдържа 10 дози по 0,2 ml, всяка с 3 микрограма тозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty и какво съдържа опаковката

Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 10 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се червеникаво-кафяво пластмасово капаче.

Вид опаковка: 10 флакона

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Ако детето не е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или няма анамнеза за предишна инфекция със SARS-CoV-2, приложете Comirnaty интрамускулно след разреждане като първичен курс от максимум 3 дози (общия брой дози, изисквани като първичен курс) (0,2 ml всяка); втората доза, приложена 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза, за да се завърши първичният курс.

Ако детето е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или има анамнеза за предишна инфекция със SARS-CoV-2, приложете Comirnaty интрамускулно след разреждане като единична доза 0,2 ml. Ако лицето преди това е ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, трябва да получи доза Comirnaty най-малко 3 месеца след последната доза.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **червеникаво-кафяво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 2 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 2,2 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml

- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете 0,2 ml Comirnaty за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
Възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
тозинамеран/фамтозинамеран (tozinameran/famtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2. Прилага се на възрастни и юноши на възраст 12 и повече години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не трябва да се прилага
- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена ваксината:

- ако някога сте имали тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като Ви е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако Ви притеснява процесът на ваксиниране или някога сте припадали след поставяне на инжекция с игла.
- ако имате тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вие можете да бъдете ваксинирани, ако имате леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако имате проблем с кръвосъсирването, лесно получавате синини или използвате лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако имате отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната Ви система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако сте с отслабена имунна система, може да получите допълнителни дози Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 12 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета на възраст 6 месеца и по-големи и деца на възраст под 12 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, или наскоро Ви е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 по време на бременност. Все пак голям обем информация, получена от наблюдението на бременни жени,

ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показва да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага по време на бременност.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в периода на кърмене. Все пак не се очакват ефекти върху кърменото новородено/кърмачето. Данните, получени от наблюдението на жени, които кърмят след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмените новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността Ви за шофиране или работа с машини. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди да шофирате или да работите с машини.

3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се прилага като инжекция от 0,3 ml в мускул в горната част на ръката.

Ще Ви бъде направена 1 инжекция, независимо дали преди това сте получавали ваксина срещу COVID-19.

Ако преди това сте били ваксиниран(а) с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получавате доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако сте с отслабена имунна система, може да получите допълнителни дози Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора, главоболие
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Някои от тези нежелани реакции са малко по-чести при юноши на 12 до 15 години, отколкото при възрастни.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- зачервяване на мястото на инжектиране
- гадене, повръщане
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- намален апетит
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Еднодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 еднодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Многодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразени флакони: След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новият срок на годност при съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксината не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Отворени флакони: След първото пробиване на запушалката на флакона, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
- Активните вещества на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се наричат тозинамеран и фамтозинамеран.
  - Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml с 15 микрограма тозинамеран (оригинална) и 15 микрограма фамтозинамеран (Omicron BA.4-5) на доза.
  - Един многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml с 15 микрограма тозинамеран (оригинална) и 15 микрограма фамтозинамеран (Omicron BA.4-5) на доза.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в един от двата вида флакони:
- Еднодозов флакон с 1 доза – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче; или

- Многодозов флакон с 6 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче.

Вид опаковка с еднодозови флакони: 10 флакона
Видове опаковки с многодозови флакони: 10 флакона или 195 флакона
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Прилагайте Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 интрамускулно като единична доза 0,3 ml, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е със **сиво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 микрограма)/доза инжекционна дисперсия**. (лица на 12 и повече години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).

- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml
- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.
  - Многодозови флакони
    - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
    - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
    - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5(5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Деца на 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
тозинамеран (tozinameran)/фамтозинамеран (famtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди тази ваксина да бъде приложена на Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за него информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2. Прилага се на деца на възраст от 5 до 11 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, преди ваксината да му бъде приложена:
- ако има тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго Вашето дете ще бъде защитено.

Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. В тези случаи трябва да продължи да спазва физическите предпазни мерки, за да помогне за превенцията на COVID-19. Освен това близките контактни лица на детето Ви трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с неговия лекар.

Деца
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 5 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако детето Ви използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако Вашето дете е бременно, трябва да кажете на неговия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да му бъде приложена тази ваксина.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 по време на бременност. Все пак голям обем информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия

триместър, не показва ваксинацията да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт. Comirnaty Original/Omicron BA. 4-5 може да се прилага по време на бременност.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в периода на кърмене. Все пак не се очакват ефекти върху кърменото новородено/кърмачето. Данните, получени от наблюдението на жени, които кърмят след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмените новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността на Вашето дете за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание от негова страна.

3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се прилага след разреждане като инжекция от 0,2 ml в мускул в горната част на ръката на Вашето дете.

На детето Ви ще бъде направена 1 инжекция, независимо дали преди това е получавало ваксина срещу COVID-19.

Ако преди това детето Ви е било ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получава доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако детето Ви е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора, главоболие
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, болка в ставите
- диария

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене, повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- намален апетит
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 4 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксина не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
- Активните вещества на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се наричат тозинамеран и фамтозинамеран. След разреждане флаконът съдържа 10 дози по 0,2 ml с 5 микрограма тозинамеран (оригинална) и5 микрограма фамтозинамеран (Omicron BA.4-5) на доза.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 10 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се оранжево пластмасово капаче.

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz

Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Прилагайте Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 интрамускулно след разреждане като единична доза 0,2 ml, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **оранжево пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (деца на 5 до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 4 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.

- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,3 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml
- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 за деца на възраст 5 до 11 години. Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза инжекционна дисперсия
Деца на 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
тозинамеран/фамтозинамеран (tozinameran/famtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди тази ваксина да бъде приложена на Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за него информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2. Прилага се на деца на възраст от 5 до 11 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, преди да му бъде приложена ваксината:

- ако някога е имало тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго Вашето дете ще бъде защитено.

Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. В тези случаи трябва да продължи да спазва физическите предпазни мерки, за да помогне за превенцията на COVID-19. Освен това близките контактни лица на детето Ви трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с неговия лекар.

Деца
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 5 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета и деца на възраст под 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако детето Ви използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако Вашето дете е бременно, трябва да кажете на неговия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да му бъде приложена тази ваксина.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 по време на бременност. Все пак голям обем информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия

триместър, не показва да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага по време на бременност.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 в периода на кърмене. Все пак не се очакват ефекти върху кърменото новородено/кърмачето. Данните, получени от наблюдението на жени, които кърмят след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмените новородени/кърмачета. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността на Вашето дете за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание от негова страна.

3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 се прилага като инжекция от 0,3 ml в мускул в горната част на ръката на Вашето дете.

На детето Ви ще бъде направена 1 инжекция, независимо дали преди това е получавало ваксина срещу COVID-19.

Ако преди това детето Ви е било ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получава доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако детето Ви е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора, главоболие
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- намален апетит
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Еднодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 еднодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Многодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразени флакони: След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новият срок на годност при съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксината не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Отворени флакони: След първото пробиване на запушалката на флакона, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Активните вещества на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се наричат тозинамеран и фамтозинамеран.
  - Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml с 5 микрограма тозинамеран (оригинална) и 5 микрограма фамтозинамеран (Omicron BA.4-5) на доза.
  - Един многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml с 5 микрограма тозинамеран (оригинална) и 5 микрограма фамтозинамеран (Omicron BA.4-5) на доза.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бистра до леко опалесцентна дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в един от двата вида флакони:

- Еднодозов флакон с 1 доза – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се синьо пластмасово капаче; или
- Многодозов флакон с 6 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се синьо пластмасово капаче.

Вид опаковка с еднодозови флакони: 10 флакона
Вид опаковка с многодозови флакони: 10 флакона
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Прилагайте Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 интрамускулно като единична доза 0,3 ml, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е със **синьо пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 микрограма)/доза инжекционна дисперсия**. (деца на 5 до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.

- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml
- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява бистра до леко опалесцентна дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.
  - Многодозови флакони
    - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
    - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
    - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 за деца на възраст 5 до 11 години.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
тозинамеран/фамтозинамеран (tozinameran/famtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди тази ваксина да бъде приложена на Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за него информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и за какво се използва

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2. Прилага се на кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, той не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, преди ваксината да му бъде приложена:
- ако има тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго Вашето дете ще бъдете защитено.

Ефикасността на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. В тези случаи трябва да продължи да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогне за превенцията на COVID-19. Освен това близките контактни лица на детето Ви трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с неговия лекар.

Деца
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст 5 години до 11 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за деца на възраст 5 до 11 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако детето Ви използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия не е предназначена за лица на възраст над 5 години.

За подробна информация относно употребата при лица на възраст над 5 години, моля, вижте листовката на съответните състави.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността на Вашето дете за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание от негова страна.

3. Как се прилага Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Ако кърмачето Ви е на възраст от 6 месеца до по-малко от 12 месеца, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ще му бъде прилаган след разреждане като инжекция от 0,2 ml в мускул на бедрото. Ако кърмачето или детето Ви е на възраст 1 година или по-голямо, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ще му бъде прилаган след разреждане като инжекция от 0,2 ml в мускул на бедрото или в мускул в горната част на ръката.

Ако Вашето дете не е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или не е било инфектирано с COVID-19 в миналото, ще му бъдат направени максимум 3 инжекции (общия брой дози, изисквани като първоначален курс). Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза, за да се завърши първичният курс.

Ако Вашето дете преди това е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или е боледувало от COVID-19, ще получи 1 инжекция. Ако Вашето дете преди това е ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получава доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 , докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако Вашето дете навърши 5 години в интервала между приложението на дозите от първичния курс, трябва да завърши първичния курс на същото дозово ниво от 3 микрограма.

Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Взаимозаменяемост
Вашето дете може да получи или Comirnaty, или Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (или комбинация от двете) за първичния курс. Не трябва да получава повече от общия брой дози, необходими като първичен курс. Първичният курс трябва да му бъде приложен само веднъж.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- раздразнителност (6 месеца до < 2 години)
- на мястото на инжектиране: болка/зачервяване, оток
- умора, главоболие
- сънливост (6 месеца до < 2 години)
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене, повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж („чести“ при възраст 6 месеца < 2 години)
- намален апетит(„много чести“ при възраст 6 месеца < 2 години)
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксина не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Активните вещества на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се наричат тозинамеран и фамтозинамеран. След разреждане флаконът съдържа 10 дози по 0,2 ml, всяка с 1,5 микрограма тозинамеран (оригинална) и 1,5 микрограма фамтозинамеран (Omicron BA.4-5) на доза.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 10 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се червеникаво-кафяво пластмасово капаче.

Вид опаковка: 10 флакона

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Ако детето не е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или няма анамнеза за предишна инфекция със SARS-CoV-2, приложете Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 интрамускулно след разреждане като първичен курс от максимум 3 дози (общия брой дози, изисквани като първичен курс) (0,2 ml всяка); втората доза, приложена 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза, за да се завърши първичният курс.

Ако детето е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или има анамнеза за предишна инфекция със SARS-CoV-2, приложете Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 интрамускулно след разреждане като единична доза 0,2 ml. Ако лицето преди това е ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, трябва да получи доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 най-малко 3 месеца след последната доза.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **червеникаво-кафяво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия** (кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 2 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 2,2 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml

- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години.
  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
Възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
ракстозинамеран (raxtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва

Comirnaty Omicron XBB.1.5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия се прилага на възрастни и юноши, на възраст 12 и повече години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Omicron XBB.1.5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 не трябва да се прилага
- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена ваксината:

- ако някога сте имали тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като Ви е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако Ви притеснява процесът на ваксиниране или някога сте припадали след поставяне на инжекция с игла.
- ако имате тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вие можете да бъдете ваксинирани, ако имате леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако имате проблем с кръвосъсирването, лесно получавате синини или използвате лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако имате отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната Ви система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Ефикасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако сте с отслабена имунна система, може да получите допълнителни дози Comirnaty Omicron XBB.1.5. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 12 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета на възраст 6 месеца и по-големи и деца на възраст под 12 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty Omicron XBB.1.5
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, или наскоро Ви е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 по време на бременност. Все пак голям обем информация, получена от наблюдението на бременни жени,

ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показва ваксинацията да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага по време на бременност.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 в периода на кърмене. Все пак не се очакват ефекти върху кърменото новородено/кърмачето. Данните, получени от наблюдението на жени, които кърмят след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмените новородени/кърмачета. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността Ви за шофиране или работа с машини. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди да шофирате или да работите с машини.

3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 се прилага като инжекция от 0,3 ml в мускул в горната част на ръката.

Ще Ви бъде направена 1 инжекция, независимо дали преди това сте получавали ваксина срещу COVID-19.

Ако преди това сте били ваксиниран(а) с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получавате доза Comirnaty Omicron XBB.1.5, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако сте с отслабена имунна система, може да получите допълнителни дози Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора, главоболие
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Някои от тези нежелани реакции са малко по-чести при юноши на 12 до 15 години, отколкото при възрастни.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- зачервяване на мястото на инжектиране
- гадене, повръщане
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- намален апетит
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Еднодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 еднодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Многодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразени флакони: След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новият срок на годност при съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксината не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Отворени флакони: След първото пробиване на запушалката на флакона, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Активното вещество на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се нарича ракстозинамеран.
  - Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml с 30 микрограма ракстозинамеран.
  - Един многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml, всяка с 30 микрограма ракстозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Omicron XBB.1.5 и какво съдържа опаковката

Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна или в

- еднодозов флакон с 1 доза – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче, или в
- многодозов флакон с 6 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче.

Вид опаковка с еднодозови флакони: 10 флакона
Видове опаковки с многодозови флакони: 10 флакона или 195 флакона
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Прилагайте Comirnaty Omicron XBB.1.5 интрамускулно като единична доза 0,3 ml, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е със **сиво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 микрограма)/доза инжекционна дисперсия**. (лица на 12 и повече години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml

- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.
  - Многодозови флакони
    - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
    - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
    - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка
Възрастни и юноши, навършили 12 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
ракстозинамеран (raxtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложена тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва

Comirnaty Omicron XBB.1.5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия се прилага на възрастни и юноши, на възраст 12 и повече години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Omicron XBB.1.5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 не трябва да се прилага
- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена ваксината:

- ако някога сте имали тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като Ви е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако Ви притеснява процесът на ваксиниране или някога сте припадали след поставяне на инжекция с игла.
- ако имате тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вие можете да бъдете ваксинирани, ако имате леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако имате проблем с кръвосъсирването, лесно получавате синини или използвате лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако имате отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната Ви система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго ще бъдете защитен(а).

Ефикасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако сте с отслабена имунна система, може да получите допълнителни дози Comirnaty Omicron XBB.1.5. В тези случаи трябва да продължите да спазвате физическите предпазни мерки, за да помогнете за превенцията на COVID-19. Освен това близките Ви контактни лица трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с Вашия лекар.

Деца
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 12 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета на възраст 6 месеца и по-големи и деца на възраст под 12 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty Omicron XBB.1.5
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, или наскоро Ви е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, кажете на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 по време на бременност. Все пак голям обем информация, получена от наблюдението на бременни жени,

ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показва ваксинацията да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага по време на бременност.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 в периода на кърмене. Все пак не се очакват ефекти върху кърменото новородено/кърмачето. Данните, получени от наблюдението на жени, които кърмят след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмените новородени/кърмачета. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността Ви за шофиране или работа с машини. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди да шофирате или да работите с машини.

3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 се прилага като инжекция от 0,3 ml в мускул в горната част на ръката.

Ще Ви бъде направена 1 инжекция, независимо дали преди това сте получавали ваксина срещу COVID-19.

Ако преди това сте били ваксиниран(а) с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получавате доза Comirnaty Omicron XBB.1.5, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако сте с отслабена имунна система, може да получите допълнителни дози Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора, главоболие
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Някои от тези нежелани реакции са малко по-чести при юноши на 12 до 15 години, отколкото при възрастни.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- зачервяване на мястото на инжектиране
- гадене, повръщане
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- намален апетит
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Замразени пластмасови предварително напълнени спринцовки: Трябва да се размразят преди употреба. Опаковка с 10 предварително напълнени спринцовки може да се размрази при 2°C до 8°C. Размразяването може да отнеме 2 часа. Уверете се, че предварително напълнените спринцовки са напълно размразени преди употреба.

Като друга възможност, опаковка с 10 предварително напълнени спринцовки може да се размрази за 60 минути при стайна температура (до 30°C).

Ако отделна предварително напълнена спринцовка е размразена извън картонената опаковка при стайна температура (до 30°C), тя трябва да се използва веднага.

Размразени предварително напълнени спринцовки: След като веднъж са извадени от фризера, предварително напълнените спринцовки могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). След преместване на предварително напълнените спринцовки за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. Ако са получени при 2°C до 8°C, проверете дали срокът на годност е бил коригиран. След като веднъж е размразена, ваксината не може да се замразява повторно.

Преди употреба размразените предварително напълнени спринцовки могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C до 30°C и с тях може да се работи в условия на стайна температура.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Активното вещество на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се нарича ракстозинамеран.
  - Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1 доза 0,3 ml с 30 микрограма ракстозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Omicron XBB.1.5 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в предварително напълнена спринцовка (дълга пластмасова спринцовка от цикличен олефинов съполимер с обем 1 ml) с глава на буталото (синтетична бромобутилова гума) и капачка на върха (синтетична бромобутилова гума), без игла.

Вид опаковка: 10 предварително напълнени спринцовки.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Прилагайте Comirnaty Omicron XBB.1.5 интрамускулно като единична доза 0,3 ml, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

Указания, приложими за предварително напълнени спринцовки

Замразени пластмасови предварително напълнени спринцовки

- Замразените предварително напълнени спринцовки трябва да бъдат напълно размразени преди употреба.
  - Опаковка с 10 предварително напълнени спринцовки може да се размрази при 2°C до 8°C. Размразяването може да отнеме 2 часа.
  - Като друга възможност, картонена опаковка с 10 замразени предварително напълнени спринцовки може да се размрази за 60 минути при стайна температура (до 30°C).
- Ако отделна предварително напълнена спринцовка е размразена извън картонената опаковка при стайна температура (до 30°C), тя трябва да се използва веднага.
- След преместване на ваксината за съхранение при 2°C до 8°C коригирайте срока на годност върху картонената опаковка. Ако е получена при 2°C до 8°C, проверете дали срокът на годност е бил коригиран.
- Размразените (преди това замразени) предварително напълнени спринцовки могат да се съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.
- Преди употреба размразените предварително напълнени спринцовки могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C до 30°C и с тях може да се работи в условия на стайна температура.

- Свалете капачката на върха с бавно завъртане на капачката обратно на часовниковата стрелка. Не разклащайте. Поставете подходяща игла за интрамускулна инжекция и приложете целия обем.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Деца на 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
ракстозинамеран (raxtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди тази ваксина да бъде приложена на Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за него информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Omicron XBB.1.5 да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва

Comirnaty Omicron XBB.1.5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия се прилага на деца на възраст от 5 до 11 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Omicron XBB.1.5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, той не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Omicron XBB.1.5 да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty Omicron XBB.1.5 не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, преди ваксината да му бъде приложена:
- ако има тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго Вашето дете ще бъде защитено.

Ефикасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Omicron XBB.1.5. В тези случаи трябва да продължи да спазва физическите предпазни мерки, за да помогне за превенцията на COVID-19. Освен това близките контактни лица на детето Ви трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с неговия лекар.

Деца
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 5 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty Omicron XBB.1.5
Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако детето Ви използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако Вашето дете е бременно, трябва да кажете на неговия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да му бъде приложена тази ваксина.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 по време на бременност. Все пак голям обем от информация, получена от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия

триместър, не показва ваксинацията да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага по време на бременност.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 в периода на кърмене. Все пак не се очакват ефекти върху кърменото новородено/кърмачето. Данните, получени от наблюдението на жени, които кърмят след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмените новородени/кърмачета. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността на Вашето дете за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание от негова страна.

3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 се прилага след разреждане като инжекция от 0,2 ml в мускул в горната част на ръката на Вашето дете.

На детето Ви ще бъде направена 1 инжекция, независимо дали преди това е получавало ваксина срещу COVID-19.

Ако преди това детето Ви е било ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получава доза Comirnaty Omicron XBB.1.5, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора, главоболие
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене, повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- намален апетит
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 4 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксина не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Omicron XBB.1.5
- Активното вещество на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се нарича ракстозинамеран. След разреждане флаконът съдържа 10 дози по 0,2 ml, всяка с 10 микрограма ракстозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Omicron XBB.1.5 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с 10 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се оранжево пластмасово капаче.

Видове опаковки: 10 флакона или 195 флакона
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Прилагайте Comirnaty Omicron XBB.1.5 интрамускулно след разреждане като единична доза 0,2 ml, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **оранжево пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (деца на 5 до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 4 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.

- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **1,3 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,3 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml
- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят 10 дози по 0,2 ml.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 за деца на възраст 5 до 11 години. Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,2 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,2 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия
Деца на 5 до 11 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
ракстозинамеран (raxtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди тази ваксина да бъде приложена на Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за него информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Omicron XBB.1.5 да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва

Comirnaty Omicron XBB.1.5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия се прилага на деца на възраст от 5 до 11 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Omicron XBB.1.5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, тя не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Omicron XBB.1.5 да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty Omicron XBB.1.5 не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, преди да му бъде приложена ваксината:

- ако някога е имало тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго Вашето дете ще бъде защитено.

Ефикасността на Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Omicron XBB.1.5. В тези случаи трябва да продължи да спазва физическите предпазни мерки, за да помогне за превенцията на COVID-19. Освен това близките контактни лица на детето Ви трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с неговия лекар.

Деца
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст под 5 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за кърмачета и деца на възраст под 6 месеца до 4 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty Omicron XBB.1.5
Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако детето Ви използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Ако Вашето дете е бременно, трябва да кажете на неговия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да му бъде приложена тази ваксина.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 по време на бременност. Все пак голям обем информация, получена от наблюдението на бременни жени,

ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показва да има неблагоприятни ефекти върху бременността или новороденото. Макар че информацията за ефектите върху бременността или новороденото след ваксинация през първия триместър е ограничена, не се наблюдава промяна по отношение на риска от спонтанен аборт. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага по време на бременност.

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5 в периода на кърмене. Все пак не се очакват ефекти върху кърменото новородено/кърмачето. Данните, получени от наблюдението на жени, които кърмят след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмените новородени/кърмачета. Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността на Вашето дете за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание от негова страна.

3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 се прилага като инжекция от 0,3 ml в мускул в горната част на ръката на Вашето дете.

На детето Ви ще бъде направена 1 инжекция, независимо дали преди това е получавало ваксина срещу COVID-19.

Ако преди това детето Ви е било ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получава доза Comirnaty Omicron XBB.1.5, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако детето Ви е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- на мястото на инжектиране: болка, оток
- умора, главоболие
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане
- диария

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене, повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж
- намален апетит
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2ºC до 8ºC.

Еднодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 еднодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Многодозови флакони: Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразени флакони: След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новият срок на годност при съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксината не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Отворени флакони: След първото пробиване на запушалката на флакона, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Активното вещество на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се нарича ракстозинамеран.
  - Един еднодозов флакон съдържа 1 доза 0,3 ml с 10 микрограма ракстозинамеран на доза.
  - Един многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml с 10 микрограма ракстозинамеран на доза.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Omicron XBB.1.5 и какво съдържа опаковката

Ваксината е бистра до леко опалесцентна дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в един от двата вида флакони:

- Еднодозов флакон с 1 доза – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се синьо пластмасово капаче; или
- Многодозов флакон с 6 дози – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка

и с алуминиева обкатка и отчупващо се синьо пластмасово капаче.

Вид опаковка с еднодозови флакони: 10 флакона
Вид опаковка с многодозови флакони: 10 флакона
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Прилагайте Comirnaty Omicron XBB.1.5 интрамускулно като единична доза 0,3 ml, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19.

На лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е със **синьо пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 микрограма)/доза инжекционна дисперсия**. (деца на 5 до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.

- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml
- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява бистра до леко опалесцентна дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.
  - Многодозови флакони
    - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
    - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
    - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 за деца на възраст 5 до 11 години.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
ракстозинамеран (raxtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди тази ваксина да бъде приложена на Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за него информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Omicron XBB.1.5 да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва

Comirnaty Omicron XBB.1.5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия се прилага на кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Omicron XBB.1.5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, той не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Omicron XBB.1.5 да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty Omicron XBB.1.5 не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, преди ваксината да му бъде приложена:
- ако има тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго Вашето дете ще бъде защитено.

Ефикасността на Comirnaty може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty. В тези случаи трябва да продължи да спазва физическите предпазни мерки, за да помогне за превенцията на COVID-19. Освен това близките контактни лица на детето Ви трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с неговия лекар.

Деца
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст 5 години до 11 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за деца на възраст 5 до 11 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty Omicron XBB.1.5
Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако детето Ви използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не е предназначена за лица на възраст над 5 години.

За подробна информация относно употребата при лица на възраст над 5 години, моля, вижте листовката на съответните състави.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността на Вашето дете за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание от негова страна.

3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5

Ако кърмачето Ви е на възраст от 6 месеца до по-малко от 12 месеца, Comirnaty Omicron XBB.1.5 с **червеникаво-кафяво капаче** ще му бъде прилаган след разреждане като инжекция от **0,2 ml** в мускул на бедрото. Ако кърмачето или детето Ви е на възраст 1 година или по-голямо, Comirnaty Omicron XBB.1.5 с **червеникаво-кафяво капаче** ще му бъде прилаган след разреждане като инжекция от **0,2 ml** в мускул на бедрото или в мускул в горната част на ръката.

Ако Вашето дете не е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или не е било инфектирано с COVID-19 в миналото, ще му бъдат направени максимум 3 инжекции (общия брой дози, изисквани като първоначален курс). Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза, за да се завърши първичният курс.

Ако Вашето дете преди това е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или е боледувало от COVID-19, ще получи 1 инжекция. Ако преди това е ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получава доза Comirnaty Omicron XBB.1.5, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако Вашето дете навърши 5 години в интервала между приложението на дозите от първичния курс, трябва да завърши първичния курс на същото дозово ниво от 3 микрограма.

Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Взаимозаменяемост
Вашето дете може да получи или Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, или Comirnaty Omicron XBB.1.5 (или комбинация) за първичния курс. Не трябва да получава повече от общия брой дози, необходими като първичен курс. Първичният курс трябва да му бъде приложен само веднъж.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- раздразнителност (6 месеца до < 2 години)
- на мястото на инжектиране: болка/зачервяване, оток
- умора, главоболие
- сънливост (6 месеца до < 2 години)
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене, повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж („чести“ при възраст 6 месеца < 2 години)
- намален апетит(„много чести“ при възраст 6 месеца < 2 години)
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксина не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty

- Активното вещество на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се нарича ракстозинамеран. След разреждане флаконът с **червеникаво-кафяво капаче** съдържа **10 дози по 0,2 ml**, всяка с 3 микрограма ракстозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Omicron XBB.1.5 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с **10 дози** – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и отчупващо се **червеникаво-кафяво** пластмасово капаче.

Вид опаковка: 10 флакона

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Ако детето не е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или няма анамнеза за предишна инфекция със SARS-CoV-2, приложете Comirnaty Omicron XBB.1.5 с **червеникаво-кафяво капаче** интрамускулно след разреждане като първичен курс от максимум 3 дози (общия брой дози, изисквани като първичен курс); втората доза, приложена 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза, за да се завърши първичният курс.

Ако детето е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или има анамнеза за предишна инфекция със SARS-CoV-2, приложете Comirnaty Omicron XBB.1.5 с **червеникаво-кафяво капаче** интрамускулно след разреждане като единична доза **0,2 ml**. Ако лицето преди това е ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, трябва да получи доза Comirnaty Omicron XBB.1.5 най-малко 3 месеца след последната доза.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **червеникаво-кафяво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго или флаконът е с друг цвят капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 2 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане на флакон с червеникаво-кафяво капаче

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **2,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 2,2 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,2 ml с използване на флакон с червеникаво-кафяво капаче

- След разреждане флаконът съдържа 2,6 ml, от които могат да се изтеглят **10 дози по 0,2 ml**.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете **0,2 ml** Comirnaty Omicron XBB.1.5 за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години.
  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 10 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на десет дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа **0,2 ml** ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза **0,2 ml**, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия
Кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine
ракстозинамеран (raxtozinameran)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди тази ваксина да бъде приложена на Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за него информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Omicron XBB.1.5 да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Comirnaty Omicron XBB.1.5 и за какво се използва

Comirnaty Omicron XBB.1.5 е ваксина, която се използва за предпазване от заболяване от COVID-19, причинено от SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия се прилага на кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до 4 години.

Ваксината става причина имунната система (естествените защитни сили на организма) да произвежда антитела и кръвни клетки срещу вируса, като така осигурява защита срещу заболяване от COVID-19.

Тъй като Comirnaty Omicron XBB.1.5 не съдържа вируса, за да създаде имунитет, той не може да причини заболяване от COVID-19 на Вашето дете.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди Comirnaty Omicron XBB.1.5 да бъде приложен на Вашето дете

Comirnaty Omicron XBB.1.5 не трябва да се прилага
- ако Вашето дете е алергично към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, преди ваксината да му бъде приложена:
- ако има тежка алергична реакция или проблеми с дишането след инжектиране на някаква друга ваксина или след като му е била приложена тази ваксина в миналото.
- ако го притеснява процесът на ваксиниране или някога е припадало след поставяне на инжекция с игла.
- ако има тежко заболяване или инфекция с висока температура. Обаче Вашето дете може да бъде ваксинирано, ако има леко повишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- ако има проблем с кръвосъсирването, лесно получава синини или използва лекарство за предпазване от поява на кръвни съсиреци.
- ако има отслабена имунна система поради заболяване, например инфекция с HIV, или прием на лекарство, като кортикостероид, което повлиява имунната система.

Съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на външната обвивка на сърцето след ваксинация с Comirnaty (вж. точка 4). Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже. Рискът от миокардит и перикардит изглежда по-нисък при деца на възраст от 5 до 11 години в сравнение с тези на възраст от 12 до 17 години. В повечето случаи на миокардит и перикардит настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи със смъртен изход. След ваксинация трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, например задух, сърцебиене или болка в гърдите, и трябва незабавно да потърсите лекарска помощ, ако те настъпят.

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да не защити напълно всички ваксинирани и не е известно колко дълго Вашето дете ще бъде защитено.

Ефикасността на Comirnaty може да е по-ниска при хора с отслабена имунна система. Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty. В тези случаи трябва да продължи да спазва физическите предпазни мерки, за да помогне за превенцията на COVID-19. Освен това близките контактни лица на детето Ви трябва да бъдат ваксинирани, ако е подходящо. Обсъдете подходящите индивидуални препоръки с неговия лекар.

Деца
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не се препоръчва при деца на възраст 5 години до 11 години.

Предлагат се педиатрични лекарствени форми за деца на възраст 5 до 11 години. За подробна информация, моля, вижте листовката на съответните състави.

Ваксината не се препоръчва при кърмачета на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Comirnaty Omicron XBB.1.5
Трябва да кажете на лекаря или фармацевта на Вашето дете, ако детето Ви използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства, или наскоро му е приложена някаква друга ваксина.

Бременност и кърмене
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия не е предназначена за лица на възраст над 5 години.

За подробна информация относно употребата при лица на възраст над 5 години, моля, вижте листовката на съответните състави.

Шофиране и работа с машини
Някои от ефектите на ваксината, упоменати в точка 4 (Възможни нежелани реакции) могат временно да повлияят способността на Вашето дете за работа с машини или предприемане на дейности като каране на велосипед. Изчакайте, докато тези ефекти отшумят, преди възобновяване на дейностите, които изискват пълно внимание от негова страна.

3. Как се прилага Comirnaty Omicron XBB.1.5

Ако кърмачето Ви е на възраст от 6 месеца до по-малко от 12 месеца, Comirnaty Omicron XBB.1.5 с **жълто капаче** ще му бъде прилаган след разреждане като инжекция от **0,3 ml** в мускул на бедрото. Ако кърмачето или детето Ви е на възраст 1 година или по-голямо, Comirnaty Omicron XBB.1.5 с **жълто капаче** ще му бъде прилаган след разреждане като инжекция от **0,3 ml** в мускул на бедрото или в мускул в горната част на ръката.

Ако Вашето дете не е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или не е било инфектирано с COVID-19 в миналото, ще му бъдат направени максимум 3 инжекции (общия брой дози, изисквани като първоначален курс). Препоръчва се втората доза да се приложи 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза, за да се завърши първичният курс.

Ако Вашето дете преди това е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или е боледувало от COVID-19, ще получи 1 инжекция. Ако преди това е ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, не трябва да получава доза Comirnaty Omicron XBB.1.5, докато не изминат най-малко 3 месеца след последната доза.

Ако Вашето дете навърши 5 години в интервала между приложението на дозите от първичния курс, трябва да завърши първичния курс на същото дозово ниво от 3 микрограма.

Ако Вашето дете е с отслабена имунна система, може да получи допълнителни дози Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Взаимозаменяемост
Вашето дете може да получи или Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, или Comirnaty Omicron XBB.1.5 (или комбинация) за първичния курс. Не трябва да получава повече от общия брой дози, необходими като първичен курс. Първичният курс трябва да му бъде приложен само веднъж.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Comirnaty Omicron XBB.1.5, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички ваксини, Comirnaty Omicron XBB.1.5 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души
- раздразнителност (6 месеца до < 2 години)
- на мястото на инжектиране: болка/зачервяване, оток
- умора, главоболие
- сънливост (6 месеца до < 2 години)
- болка в мускулите, болка в ставите
- втрисане, повишена температура
- диария

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души
- гадене, повръщане
- зачервяване на мястото на инжектиране („много чести“ при възраст 5 до 11 години)
- уголемени лимфни възли (наблюдава се по-често след бустер дозата)

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души
- неразположение, усещане за слабост или липса на енергия/сънливост
- болка в ръката
- безсъние
- сърбеж на мястото на инжектиране
- алергични реакции като обрив или сърбеж („чести“ при възраст 6 месеца < 2 години)
- намален апетит(„много чести“ при възраст 6 месеца < 2 години)
- замайване
- прекомерно изпотяване, нощни изпотявания

Редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 1 000 души
- временно едностранно увисване на лицето
- алергични реакции като уртикария или подуване на лицето

Много редки нежелани реакции: може да засегнат до 1 на 10 000 души
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или възпаление на външната обвивка на сърцето (перикардит), което може да доведе до задух, сърцебиене или болка в гърдите

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
- тежка алергична реакция
- обширен оток на ваксинирания крайник
- оток на лицето (подуване на лицето може да се появи при пациенти с дермален филър)
- кожна реакция, под формата на червени петна или обрив по кожата, който може да изглежда като „мишена“ или „биволско око“ с тъмно червен център, около който има по-светли червени кръгове (еритема мултиформе)
- необичайно усещане по кожата, като изтръпване или мравучкане (парестезия)
- намаляване на усещанията или чувствителността, особено на кожата (хипестезия)
- тежко менструално кървене (повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете неговия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V, и да включите партидния номер, ако е наличен. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Comirnaty Omicron XBB.1.5

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следващата информация относно съхранението, срока на годност и работата е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява във фризер при -90°C до -60°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ваксината се получава замразена при -90°C до -60°C. След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90°C до -60°C, или при 2°C до 8°C.

Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

След като веднъж е изваден от фризера, неотвореният флакон може да се съхранява и транспортира в хладилник при 2°C до 8°C до 10 седмици, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:). Върху картонената опаковка трябва да се отбележи новата дата, до която трябва да се изхвърли след съхранение при 2°C до 8°C. След като веднъж е размразена, ваксина не може да се замразява повторно.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8°C и 30°C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След разреждане, съхранявайте ваксината при 2°C до 30°C и я използвайте в рамките на 12 часа, което включва до 6 часа време за транспортиране. Изхвърлете неизползваната ваксина.

Не използвайте тази ваксина, ако забележите видими частици в разредената дисперсия или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Comirnaty

- Активното вещество на иРНК ваксината срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана) се нарича ракстозинамеран. След разреждане флаконът с **жълто капаче** съдържа **3 дози по 0,3 ml**, всяка с 3 микрограма ракстозинамеран.
- Други съставки:
  - ((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
  - 2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
  - 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
  - холестерол
  - трометамол
  - трометамолов хидрохлорид
  - захароза
  - вода за инжекции

Как изглежда Comirnaty Omicron XBB.1.5 и какво съдържа опаковката
Ваксината е бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9 – 7,9), доставяна в многодозов флакон с **3 дози** – прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml, с гумена запушалка и с алуминиева обкатка и **отчупващо се жълто пластмасово капаче**.

Вид опаковка: 10 флакона

Притежател на разрешението за употреба
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Производители
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Германия

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **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
- **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
- **United Kingdom (Northern Ireland)**: Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.comirnatyglobal.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Ако детето не е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или няма анамнеза за предишна инфекция със SARS-CoV-2, приложете Comirnaty Omicron XBB.1.5 с **жълто капаче** интрамускулно след разреждане като първичен курс от максимум 3 дози (общия брой дози, изисквани като първичен курс); втората доза, приложена 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза, за да се завърши първичният курс.

Ако детето е завършило курс на първична ваксинация срещу COVID-19 или има анамнеза за предишна инфекция със SARS-CoV-2, приложете Comirnaty Omicron XBB.1.5 с **жълто капаче** интрамускулно след разреждане като единична доза **0,3 ml**. Ако лицето преди това е ваксинирано с ваксина срещу COVID-19, трябва да получи доза Comirnaty Omicron XBB.1.5 най-малко 3 месеца след последната доза.

На лица със силно отслабена имунна система може да се приложат допълнителни дози.

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа преди употреба
Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- **Проверете** дали флаконът е с **жълто пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 микрограма)/доза концентрат за инжекционна дисперсия**. (кърмачета и деца на 6 месеца до 4 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго или флаконът е с друг цвят капаче, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят; размразяването на една опаковка с 10 флакона може да отнеме 2 часа. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2°C до 8°C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2°C до 8°C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е също друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30°C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30°C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Разреждане на флакон с жълто капаче

- Оставете размразения флакон да достигне стайна температура и внимателно го обърнете 10 пъти преди разреждане. Не разклащайте.
- Преди разреждане размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- Размразената ваксина трябва да се разреди в нейния оригинален флакон с **1,1 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор**, като се използва игла 21 G, или по-тънка, и асептична техника.
- Изравнете налягането във флакона, преди да извадите иглата от него, като изтеглите 1,1 ml въздух в изпразнената спринцовка на разредителя.
- Внимателно обърнете разредената дисперсия 10 пъти. Не разклащайте.
- Разредената ваксина трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте разредената ваксина при наличие на частици или промяна на цвета.
- На разредените флакони трябва да бъдат отбелязани съответните **дата и час за изхвърляне.**
- **След разреждане**, съхранявайте при 2°C до 30°C и използвайте в рамките на **12 часа**.
- Не замразявайте и не разклащайте разредената дисперсия. Ако е била поставена в хладилник, оставете разредената дисперсия да достигне стайна температура преди употреба.

Приготвяне на дози 0,3 ml с използване на флакон с жълто капаче

- След разреждане флаконът съдържа 1,58 ml, от които могат да се изтеглят **3 дози** по **0,3 ml**.
- Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
- Изтеглете **0,3 ml** Comirnaty Omicron XBB.1.5 за кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години. Може да се използват **стандартни спринцовки и/или игли**, за да се изтеглят 3 дози от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа **0,3 ml** ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза **0,3 ml**, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Изхвърлете неизползваната ваксина в рамките на 12 часа след разреждане.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.