

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 Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана)
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Един едnodозов флакон съдържа 1 доза от 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 рактозинамеран (rahtozinameran), иРНК ваксина срещу COVID-19 (включена в липидни наночастици).

Рактозинамеран е едновeрижна, 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 (рН: 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 от 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 излишния 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 шест дози от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

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

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 помлади 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 ваксинирацията 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 кръвене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имunosупресивна 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 ($> 50\%$), мигалгия ($> 40\%$), втрисане ($> 30\%$), артралгия ($> 20\%$), пирексия и подуване на мястото на инжектиране ($> 10\%$) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

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

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози

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

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

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза

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

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

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 ($\geq 1/10$),
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ 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	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	Много редки ($< 1/10\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система		Лимфаденопатия ^a				

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

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	Много редки ($< 1/10\ 000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране; Умора; Втрисане; Пирексия ^с ; Оток на мястото на инжектиране	Зачервяване на мястото на инжектиране	Астения; Неразположение; Пруритус на мястото на инжектиране			Обширен оток на ваксинирания крайник ^г ; Оток на лицето ^ж

- При участници на възраст 5 и повече години се съобщава за по-голяма честота на лимфаденопатия след бустер ($\leq 2,8\%$) доза, отколкото след първоначални ($\leq 0,9\%$) дози от ваксината.
- Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е “редки”.
- 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.
- Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
- Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
- По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
- Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филтър през постмаркетинговия период.
- 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“

№ 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg, и да включат партидният 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, пълноверижан 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 имуен 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, оценена за имуногенност

SARS-CoV-2 GMT (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс								
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	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
	n ^a	GMT ^b (95% ДИ ^b)	n ^a	GMT ^b (95% ДИ ^b)	n ^a	GMT ^b (95% ДИ ^b)	GMR ^b (95% ДИ ^b)	GMR ^b (95% ДИ ^b)
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър) ^f	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) ^d	2,91 (2,45; 3,44) ^e
Референтен щам – NT50 (титър) ^f	-	-	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								
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	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
	N ^з	n ^н (%) (95% ДИ ^к)	N ^з	n ^н (%) (95% ДИ ^к)	N ^з	n ^н (%) (95% ДИ ^н)	Разлика ^к (95% ДИ ^л)	Разлика ^к (95% ДИ ^л)
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър) ^e	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 $\geq 4 \times$ LLOQ се счита за серологичен отговор.

- a. 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-странный 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 $0,5 \times$ LLOQ.
- в. GMR и 2-странный 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-странный 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67.
- е. Превъзходство е декларирано, ако долната граница на 2-странный 95% ДИ за GMR е по-голяма от 1.
- ж. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странный 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка за GMR е $\geq 0,8$.
- 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 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-странный ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
- к. Разлика в съотношенията, изразена като процент.
- л. 2-странный ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво ($<$ медианата, \geq 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-странный 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е $> -10\%$.
- н. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странный 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, оценена за имуногенност

Тест за неутрализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Възраст 12 до 17 години		Възраст 18 до 55 години		Възраст 56 и повече години	
		п ^b	GMT ^b (95% ДИ ^b)	п ^b	GMT ^b (95% ДИ ^b)	п ^b	GMT ^b (95% ДИ ^b)
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.

- Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
- n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
- GMT и 2-странныте 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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 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 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 човекогодина в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодина 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) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 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, оценена 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^a = 18 198 Случаи n1^b Период на наблюдение^b (n2^г)	Плацебо N^a = 18 325 Случаи n1^b Период на наблюдение^b (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. n_1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
- в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодина 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. n_2 = 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 Clorреr 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, оценена за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N ^a =20 998 Случаи n ¹ ^б Период на наблюдение ^в (n ² ^г)	Плацебо N ^a =21 096 Случаи n ¹ ^б Период на наблюдение ^в (n ² ^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 Визита 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. n_1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

- в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодина 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. n_2 = 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 Clorper 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, оценена 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 n_1^a Период на наблюдение (n_2^b)	Плацебо Случаи n_1^a Период на наблюдение (n_2^b)	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ ^в)
След Доза 1 ^г	1 8,439 ^а (22 505)	30 8,288 ^а (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 $\leq 93\%$ 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, ЕСМО)];

- 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 Clorpe 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) човекогодици за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времеви 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, оценена 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 клинициста.
 - ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодици за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времеви 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, оценена 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 монослоеви. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.

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

[±] Всички подходящи участници, получили 2 дози Comirnaty, както са рандомизирани първоначално, с приложена Доза 2 в рамките на предварително определения прозорец (в рамките на 19 до 42 дни

след Доза 1), получили бустер доза Comirnaty, с поне 1 валиден и определен резултат за имуногенност след бустер доза при вземане на кръв в рамките на подходящ прозорец (в рамките на 28 до 42 дни след бустер дозата) и без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клинициста.

- a. n = брой участници с валидни и ясни резултати от теста и в двете времеви точки за вземане на проба в рамките на определения прозорец
- б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t -разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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 $\geq 0,80$.
- 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, оценена 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 ^a =4 695 Случаи n1 ^b Време на наблюдение ^b (n2 ^c)	Плацебо N ^a =4 671 Случаи n1 ^b Време на наблюдение ^b (n2 ^c)	Относителна ефикасност на ваксината ^d % (95% ДИ ^e)
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).

- 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) човекогодина 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 9.

Таблица 9. Обобщени данни за имуногенност от участници в Подпроучване D на проучване С4591031 (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, оценена за имуногенност

	Доза/ времева точка за вземане на проба ^a	Подпроучване D (възраст 18 до ≤ 55 години) Comirnaty 30 µg		Подпроучване E (възраст > 55 години) Comirnaty 30 µg	
		N ^b	GMT (95% ДИ ^c)	N ^b	GMT (95% ДИ ^c)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (титър)	1/преди вакцинацията	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 вакцинацията	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 ^b	n ^d (%) (95% ДИ ^e)	N ^b	n ^d (%) (95% ДИ ^e)
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 $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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-хидроксипентил)азанедирил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеcanoат) (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 2°C до 8°C .

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 2°C до 30°C, 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 сиво пластмасово капаче.

Един едnodозов флакон съдържа 1 доза от 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 едnodозови флакони: 10 флакона.

Видове опаковки с многодозови флакони: 10 флакона или 195 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

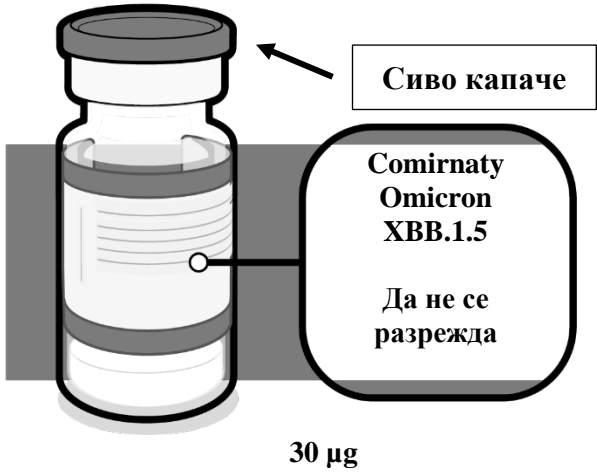
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа

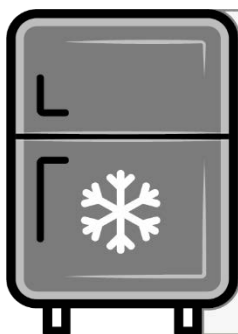
Comirnaty Omicron XBB.1.5 трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

УКАЗАНИЯ, ПРИЛОЖИМИ КАКТО ПРИ ЕДНОДОЗОВИТЕ, ТАКА И ПРИ МНОГОДОЗОВИТЕ ФЛАКОНИ

ПРОВЕРКА НА ФЛАКОНА COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)

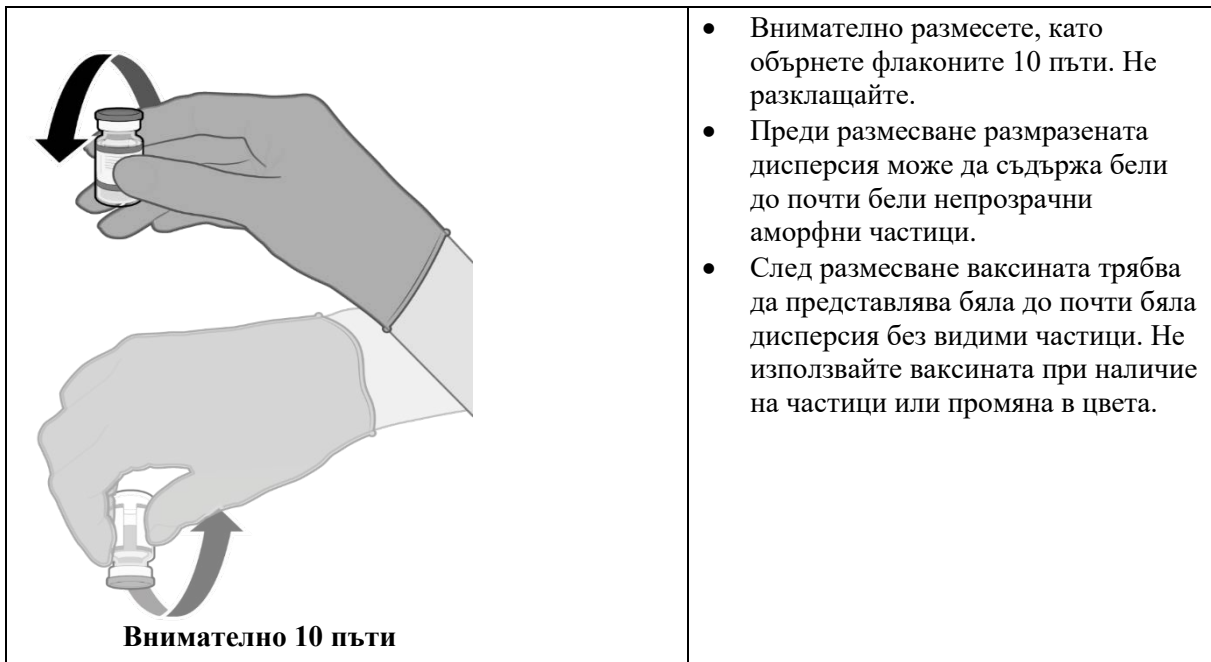
 <p>Сиво капаче</p> <p>Comirnaty Omicron XBB.1.5</p> <p>Да не се разрежда</p> <p>30 µg</p>	<ul style="list-style-type: none">• Проверете дали флаконът е със сиво пластмасово капаче и дали името на продукта е Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия.• Проверете дали флаконът е едnodозов или многодозов и следвайте приложените указания за работа по-долу.• Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.
--	---

**ПРЕДИ УПОТРЕБА НА COMIRNATY OMICRON ХВВ.1.5 30 МИКРОГРАМА/ДОЗА
ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ ГОДИНИ)**



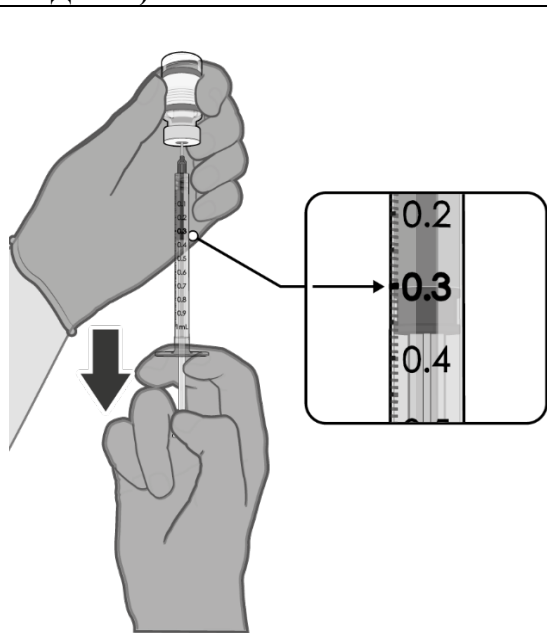
Да се съхранява до
10 седмици при
2°C до 8°C,
коригирайте срока
на годност върху
картонената
опаковка.

- Ако еднодозовият или многодозовият флакон се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2°C до 8°C, за да се размразят. 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.



- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване размразената дисперсия може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява бяла до почти бяла дисперсия без видими частици. Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна в цвета.

**ПРИГОТВЯНЕ НА ИНДИВИДУАЛНИ ДОЗИ 0,3 ml COMIRNATY OMICRON XBB.1.5
30 МИКРОГРАМА/ДОЗА ИНЖЕКЦИОННА ДИСПЕРСИЯ (ЛИЦА НА 12 И ПОВЕЧЕ
ГОДИНИ)**



0,3 ml ваксина

Еднодозови флакони

- Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
- Изхвърлете флакона и излишния 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 шест дози от един флакон.

- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не може да достави една цяла доза от 0,3 ml, изхвърлете флакона и излишния обем
- Запишете съответните дата/час върху флакона. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Изхвърляне

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

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

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

31/08/2023

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