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 LP.8.1 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 жълто капаче и съдържанието му трябва да се разреди преди употреба.

Един флакон (0,48 ml) съдържа 3 дози по 0,3 ml след разреждане, вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,3 ml) съдържа 3 микрограма иРНК, кодираща LP.8.1 (mRNA encoding LP.8.1), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).

иРНК, кодираща LP.8.1, 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 LP.8.1).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционна дисперсия (стерилен концентрат)
Ваксината представлява бистра до леко опалесцентна дисперсия (pH: 6,9-7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия 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 LP.8.1 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия 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 LP.8.1 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 при ваксинация с Comirnaty LP.8.1 3 микрограма/доза може да се състои от всеки един от използваните в миналото или понастоящем варианти на ваксината Comirnaty, 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 LP.8.1 3 микрограма/доза концентрат за инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно след разреждане (вж. точка 6.6).

След разреждане флаконите Comirnaty LP.8.1 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 за инжектиране е предно-страничната част на бедрото. При лица на възраст 1 и повече години препоръчителното място за 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
Безопасността и имуногенността са оценени при ограничен брой имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия (вж. точки 4.8 и 5.1). Ефикасността на Comirnaty LP.8.1 може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

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

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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 LP.8.1 се основават на данните за безопасност на предишните ваксини Comirnaty.

Първоначално разрешена за употреба ваксина 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 от първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty 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 2 групи от Проучване 6 (Фаза 3, Групи 2 и 3) 160 участници (Група 2: 92, Група 3: 68) 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 в Група 2 и 3,8 до 12,5 месеца след Доза 3 в Група 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана 4,4 месеца в Група 2 и период на проследяване с медиана 6,4 месеца в Група 3.

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 (> 30%), понижен апетит (> 20%), сънливост, чувствителност на мястото на инжектиране и повишена температура (> 10%).

Деца на възраст 2 до 4 години – след бустера (четвърта доза)
В 2 групи от Проучване 6 (Фаза 3, Групи 2 и 3) 1 207 участници (Група 2: 218, Група 3: 989) 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) 2,1 до 8,6 месеца след Доза 3 в Група 2 и 2,8 до 17,5 месеца след Доза 3 в Група 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана 4,6 месеца в Група 2 и период на проследяване с медиана 6,3 месеца в Група 3.

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 6,3 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 и постмаркетинговия опит, 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,м]
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 при имунокомпрометирани участници на възраст 2 и повече 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.
м. Категорията по честота за повръщане е „много чести" при бременни жени на възраст 18 и повече години и при имунокомпрометирани участници на възраст 2 до 18 години.

Специални популации

Кърмачета, родени от бременни жени, участници в проучванията– след 2 дози Comirnaty
В проучване C4591015 (Проучване 9), плацебо-контролирано проучване фаза 2/3, са оценени общо 346 бременни жени, участници в проучването, получили Comirnaty (n = 173) или плацебо (n = 173). Кърмачетата (Comirnaty n = 167 или плацебо n = 168) са оценени до 6-тия месец. Не са установени опасения относно безопасността, които може да се дължат на ваксинацията на майката с Comirnaty.

Имунокомпрометирани участници (възрастни и деца)
В проучване C4591024 (Проучване 10) общо 124 имунокомпрометирани участници на възраст 2 и повече години са получили Comirnaty (вж. точка 5.1).

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.

4.9 Предозиране

Има съобщения за по-високи от препоръчителните дози Comirnaty по време на клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит. Като цяло съобщените нежелани събития при предозиране са подобни на известния профил на нежеланите реакции на Comirnaty.

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, 310 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.

Анализите на NT50 срещу Omicron BA.4-5 и срещу референтен щам сред участниците на възраст 6 месеца до 5 години, получили Comirnaty (Bivalent BA.4-5) като бустер доза в Проучване 6, в сравнение с подгрупа участници от Проучване 3, получили 3 дози Comirnaty, показват превъзходство по отношение на отговора срещу Omicron BA.4-5 на базата на GMR и не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор, както и не

по-малка ефикасност по отношение на имунния отговор срещу референтен щам на базата на GMR и разликата в честотата на серологичен отговор (Таблица 2).

Таблица 2. Група 2 в подпроучване B – средно геометрични съотношения и разлика в процента участници със серологичен отговор (1 месец след доза 4, проучване 6/1 месец след доза 3, проучване 3) – участници със или без данни за инфекция –възраст 6 месеца до 4 години – популация, оценима за имуногенност

Средно геометрично съотношение (1 месец след доза 4, проучване 6/1 месец след доза 3, проучване 3)					
	Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) Проучване 6		**Comirnaty (3 µg) Подгрупа от Проучване 3**		**Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) / Comirnaty (3 µg)**
Анализ[е]	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**n[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б])**	**GMR[в] (95% ДИ)[в]**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)	223	1 839,3 (1 630,5; 2 074,9)	238	941,0 (838,1; 1 058,2)	1,95 (1,65; 2,31)[г]
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – референтен щам - NT50 (титър)	223	6 636,3 (6 017,5; 7 318,8)	238	7 305,4 (6 645,5; 8 030,7)	0,91 (0,79; 1,04)[д]

Разлика в процента участници със серологичен отговор (1 месец след доза 4, проучване 6/1 месец след доза 3, проучване 3)					
Анализ[е]	**Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) Проучване 6**		**Comirnaty (3 µg) Подгрупа от Проучване 3**		**Разлика**
	N[ж]	**n[з] (%) (95% ДИ[и])**	**N[ж]**	**n[з] (%) (95% ДИ[и])**	**%[й] (95% ДИ[к])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36)[л]
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – референтен щам – NT50 (титър)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48)[м]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS-средни стойности = средни стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (least square, LS); 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 (преди първата доза от ваксинацията в проучването). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, измерване 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 ДИ са изчислени чрез степенуване на LS-средните стойности 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, възрастова група (само за ≥ 6-месечна до < 5-годишна възраст) и група според вида на ваксината като ковариати. Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

в. GMR и 2-странните ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в LS-средните стойности за анализа и съответните ДИ на базата на същия регресионен модел, посочен по-горе.

г. Превъзходство е декларирано, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 1.
д. 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.
е. 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).
ж. 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. Тези стойности са знаменателите за процентните изчисления.
з. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
и. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
й. Коригирана разлика в съотношенията, базирана на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), изразена като процент Comirnaty (Bivalent BA.4-5) [3 µg] – Comirnaty [3 µg]). Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение.
к. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), изразен в процент.
л. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > -5%.
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%.

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 неутрализация 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 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[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 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).

Първоначално разрешена за употреба ваксина 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 Nᵃ=264	**30 μg/доза 16 до 25 години Nᵃ=253**	**5 до 11 години/ 16 до 25 години**
	Времева точкаᵇ	**GMTᵛ (95% ДИᵛ)**	**GMTᵛ (95% ДИᵛ)**	**GMRᵍ (95% ДИᵍ)**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг”ᵈ (Д/Н)**
Средно геометричен титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%ᵉ (GMTᵛ)	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 точкаᵇ	**nᵡ (%) (95% ДИᶻ)**	**nᵡ (%) (95% ДИᶻ)**	**Разлика %ᵎ (95% ДИᵎ)**	**Постигната цел при „имуно-бриджингᵏ (Д/Н)**
Степен на серологичен отговор (%) при титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%ᵉ	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 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 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.

Имуногенност при имунокомпрометирани участници (възрастни и деца)
Проучване 10 е открито проучване фаза 2b (n = 124), включващо имунокомпрометирани участници на възраст 2 до < 18 години, получаващи имуномодулираща терапия, или които са претърпели трансплантация на солиден орган (през предходните 3 месеца) и са на имуносупресивна терапия, или които са претърпели трансплантация на костен мозък или стволови клетки най-малко 6 месеца преди включването, и имунокомпрометирани участници на възраст 18 и повече години, лекувани за недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) или хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), получаващи хемодиализа за вторична до терминална бъбречна недостатъчност или получаващи имуномодулираща терапия за автоимунно възпалително заболяване. Участниците са получили 4 подходящи за възрастта дози Comirnaty (3 μg, 10 μg или 30 μg); първите 2 дози през интервал от 21 дни, като третата доза е поставена 28 дни след втората доза, последвано от четвърта доза 3 до 6 месеца след Доза 3.

Данните от анализите за имуногенност на 1-вия месец след Доза 3 (26 участници на възраст 2 до < 5 години, 56 участници на възраст 5 до < 12 години, 11 участници на възраст 12 до < 18 години и 4 участници на възраст ≥ 18 години) и 1 месец след Доза 4 (16 участници на възраст 2 до < 5 години, 31 участници на възраст 5 до < 12 години, 6 участници на възраст 12 до < 18 години и 4 участници на възраст ≥ 18 години) в популацията, оценима за имуногенност, без данни за предишна инфекция, показват имунен отговор, провокиран от ваксината. Установено е, че GMT са значимо по-високи на 1-вия месец след Доза 3 и са се увеличили още на 1-вия месец след Доза 4, като остават високи на 6-тия месец след Доза 4 в сравнение с нивата, наблюдавани преди ваксинацията в изпитването сред възрастовите групи и подгрупите по заболяване.

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 прилагана 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

Неотворени флакони

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.

18 месеца, когато се съхранява при -90 °C до -60 °C.
В рамките на 18-месечния срок на годност размразените (преди това замразени) флакони може да се съхраняват при 2 °C до 8 °C за до 10 седмици.

Процедура на размразяване
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.

Размразени (преди това замразени) флакони
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 2 ºC до 30 ºC, 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

0,48 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

Указания за подготовка преди употреба

Comirnaty LP.8.1 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 LP.8.1 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

- 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 бистра до леко опалесцентна 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

- 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 LP.8.1 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/1/20/1528/050

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

07/2025

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