

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramów)/dawkę dyspersja do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka wielodawkowa z szarym wieczkiem. Nie rozcieńczać przed użyciem.

Jedna fiolka (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 15 mikrogramów tozinameranu i 15 mikrogramów riltozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Tozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Original). Riltozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Szczepionka jest zamrożoną dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramów)/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania osób w wieku od 12 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2, które otrzymały uprzednio co najmniej cykl szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku od 12 lat

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.1 jest podawany domięśniowo jako pojedyncza dawka 0,3 ml w przypadku osób w wieku od 12 lat, które uprzednio otrzymały co najmniej cykl szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.1 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 12 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt w wieku 6 miesięcy i powyżej i dzieci poniżej 12 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramów)/dawkę dyspersja do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6). Nie rozcieńczać przed użyciem.

Fiolki z produktem leczniczym Comirnaty Original/Omicron BA.1 zawierają 6 dawek szczepionki po 0,3 ml. Aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnice lub śródskórnice.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknień domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.1 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzonej szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ponieważ różnice między produktami dotyczą jedynie sekwencji białka szczytowego i nie ma klinicznie istotnych różnic w zakresie reaktogenności, produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.1 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzonej szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.1 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.1 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.1

Uczestnicy w wieku > 55 lat – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 (czwarta dawka)

W podgrupie badania 4 (fazy III) 305 dorosłych w wieku > 55 lat, którzy przyjęli 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) od 4,7 do 11,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,7 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 był podobny do ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego po podaniu dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (trzecia dawka). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku powyżej 55 lat były ból w miejscu wstrzyknięcia (> 50%), zmęczenie (> 40%), ból głowy (> 30%), ból mięśni (> 20%), dreszcze i ból stawów (> 10%). Nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych dla produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Uczestnicy w wieku od 18 do ≤ 55 lat – po dawce przypominającej monowalentnego produktu leczniczego Omicron BA.1 (czwarta dawka)

Bezpieczeństwo stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 u osób w wieku od 18 do ≤ 55 lat zostało ekstrapolowane z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pochodzących z podgrupy 315 dorosłych w wieku od 18 do ≤ 55 lat, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Omicron BA.1 30 µg (monowalentny) po przyjęciu 3 dawek produktu leczniczego Comirnaty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do ≤ 55 lat były ból w miejscu wstrzyknięcia (> 70%), zmęczenie (> 60%), ból głowy (> 40%), ból mięśni (> 30%), dreszcze (> 30%) i ból stawów (> 20%).

Produkt leczniczy Comirnaty 30 µg

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odśledzenia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (> 40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktogenności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>90\%$), zmęczenie i ból głowy ($>70\%$), ból mięśni i dreszcze ($>40\%$), ból stawów i gorączka ($>20\%$).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 oraz po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 12 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 oraz po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 12 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyńioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^c
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.

- g. W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- h. Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255-0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

oraz podać numer serii/Lot, jeśli jest dostępny.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania są dostępne w oparciu o 52 uczestników biorących udział w badaniu klinicznym, którzy w wyniku błędu w rozcieńczaniu otrzymali 58 mikrogramów produktu leczniczego Comirnaty. Osoby, które otrzymały szczepionkę nie zgłaszały zwiększonej reaktogenności ani działań niepożądanych.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.1

Względna immunogenność szczepionki u uczestników w wieku > 55 lat – po otrzymaniu dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 (czwarta dawka)

W analizie okresowej podgrupy badania 4 (podgrupa E) 610 dorosłych w wieku powyżej 55 lat, którzy ukończyli serię 3 dawek produktu leczniczego Comirnaty, otrzymali 1 z następujących produktów leczniczych jako dawkę przypominającą (czwarta dawka): Comirnaty (30 µg) lub Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg). GMR i odsetek odpowiedzi serologicznych oceniano 1 miesiąc po szczepieniu dawką przypominającą produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) do daty odcięcia danych 16 maja 2022, co oznacza medianę czasu trwania obserwacji po przyjęciu dawki przypominającej wynoszącą co najmniej 1,7 miesiąca. Dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) była podawana od 4,7 do 11,5 miesiąca (mediana 6,3 miesiąca) po przyjęciu trzeciej dawki.

Głównym celem analizy była ocena nadrzędności odpowiedzi immunologicznej wobec wariantu Omicron wywołanej przez produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) w zakresie miana przeciwciał neutralizujących i równoważności w zakresie odsetka odpowiedzi serologicznych w porównaniu z odpowiedzią wywołaną przez dawkę produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) podaną jako czwarta dawka u uczestników w wieku powyżej 55 lat, którzy przyjmowali już wcześniej produkt leczniczy Comirnaty.

Osiągnięto nadrzędność produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) względem produktu leczniczego Comirnaty (30 µg), ponieważ dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wyniosła > 1 (tabela 2).

Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed otrzymaniem szczepienia w ramach badania). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia uważa się za odpowiedź serologiczną.

Różnica w odsetku uczestników, którzy uzyskali odpowiedź serologiczną wobec wariantu Omicron, między grupą, która otrzymała produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6%), a grupą, która otrzymała produkt leczniczy Comirnaty (57%), wyniosła 14,6% (2-stronny 95% CI: 4,0%; 24,9%). Zatem osiągnięto równorzędność.

Tabela 2. Podgrupa E – Stosunek średnich geometrycznych mian dla porównania grup szczepionek – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 4. dawce – rozszerzona kohorta – podgrupa oceny immunogenności – uczestnicy w wieku powyżej 55 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Grupa szczepionki (zgodnie z randomizacją)	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	N ^b	GMT (95% CI) ^c	GMR (95% CI) ^d
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Comirnaty (30 µg)	1 miesiąc	163	455,8 (365,9; 567,6)	

– Omicron BA.1 - NT50 (miano)	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 miesiąc	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - szczep referencyjny - NT50 (miano)	Comirnaty (30 µg)	1 miesiąc	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 miesiąc	186	5933,2 (5188,2; 6785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: podgrupa oceny immunogenności = losowa próba 230 uczestników w każdej grupie szczepionki, wyodrębniona z rozszerzonej kohorty.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty związanej ze szczepieniem w ramach badania i wizyty związanej z pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty związanej ze szczepieniem w ramach badania i podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt przed pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania) i bez COVID-19 w wywiadzie.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (grupa szczepionki w odpowiadającym jej wierszu tabeli – produkt leczniczy Comirnaty [30 µg]) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Produkt leczniczy Comirnaty 30 µg

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenie wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów

krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 3 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 3. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
 e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 4 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 4. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N ^a = 20 998 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI ^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
 b. n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
 c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
 d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
 e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 5), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;

- Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
- c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Immunogenność u uczestników w wieku 18 lat i starszych – po dawce przypominającej
Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty oceniano na podstawie mian przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) w badaniu 2. W tym badaniu dawkę przypominającą podawano 5-8 miesięcy (mediana 7 miesięcy) po drugiej dawce. W badaniu 2 analizy wartości NT50 1 miesiąc po dawce przypominającej w porównaniu do wartości uzyskanych 1 miesiąc od ukończenia cyklu podstawowego u osób w wieku od 18 do 55 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po dawce przypominającej wykazały podobieństwo pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych. Odpowiedź serologiczną uczestnika definiowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości NT50 w porównaniu z punktem początkowym (przed cyklem podstawowym). Tabela 6 zawiera podsumowanie analiz.

Tabela 6. Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – Porównanie GMT i odsetka odpowiedzi serologicznych 1 miesiąc po dawce przypominającej i 1 miesiąc po podstawowym cyklu – uczestnicy w wieku od 18 do 55 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po dawce przypominającej* – populacja, która otrzymała dawkę przypominającą, możliwa do oceny immunogenności[‡]

	n	1 miesiąc po dawce przypominającej (95% CI)	1 miesiąc po podstawowym cyklu (95% CI)	1 miesiąc po dawce przypominającej - 1 miesiąc po podstawowym cyklu (97,5% CI)	Osiągnięcie celu równoważności (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	T ^d
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	T ⁱ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; T/N = tak/nie.

[†] SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen.

W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.

* Analizą objęto uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca od otrzymania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa]) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt do 1 miesiąca po dawce przypominającej.

± Wszyscy kwalifikujący się uczestnicy, którzy otrzymali 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty zgodnie z początkową randomizacją, gdzie 2. dawkę podawano w z góry określonym przedziale czasowym (w ciągu od 19 do 42 dni po 1 dawce), otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty, u których uzyskano co najmniej 1 ważny i określony wynik badania immunogenności po podaniu dawki przypominającej na podstawie próbki krwi pobranej w odpowiednim przedziale czasowym (w ciągu od 28 do 42 dni od dawki przypominającej) i u których nie odnotowano żadnych innych istotnych odstępstw od protokołu według oceny lekarza.

a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania w obu punktach czasowych pobierania próbek w określonym przedziale czasowym.

- b. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR i 2-stronny 97,5% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów badania i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- d. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla GMR wynosi $>0,67$, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,80$.
- e. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie początkowym, 1 miesiąc po 2. dawce i 1 miesiąc po dawce przypominającej w określonym przedziale czasowym. Wartości te stanowią mianownik w obliczeniach odsetka.
- f. Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- g. Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (1 miesiąc po dawce przypominającej – 1 miesiąc po 2. dawce).
- h. Skorygowany 2-stronny CI Walda dla różnicy w odsetkach wyrażony w procentach.
- i. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla różnicy procentowej wynosi $>-10\%$.

Względna skuteczność szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po dawce przypominającej

Analiza okresowa skuteczności w badaniu 4, czyli kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, przeprowadzonym z udziałem ok. 10 000 uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy byli włączeni z badania 2, oceniała potwierdzone przypadki zakażenia COVID-19 zgromadzone w okresie od co najmniej 7 dni po szczepieniu przypominającym do daty odcięcia danych 5 października 2021, co stanowi medianę 2,5 miesiąca obserwacji po szczepieniu przypominającym. Dawkę przypominającą podawano 5-13 miesięcy (mediana 11 miesięcy) po drugiej dawce. Oceniano skuteczność dawki przypominającej szczepionki Comirnaty po cyklu szczepienia podstawowego w porównaniu z grupą placebo, która otrzymała tylko szczepienie podstawowe.

Informacje dotyczące względnej skuteczności szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 przedstawiono w tabeli 7. Względna skuteczność szczepionki u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 88,5% do 97,9%), podobnie jak u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia. Spośród pierwotnych przypadków COVID-19 obserwowanych od 7. dnia po szczepieniu przypominającym 7 pierwotnych przypadków było w grupie otrzymującej szczepionkę Comirnaty i 124 pierwotnych przypadków w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym – uczestnicy w wieku 16 lat i starsi bez potwierdzonego zakażenia – populacja możliwa do oceny skuteczności

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po dawce przypominającej u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N^a=4695 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Placebo N^a=4671 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Względna skuteczność szczepionki^e % (95% CI^f)
Pierwsze wystąpienie zakażenia COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5, 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania szczepionki przypominającej) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-

2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty 1) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed upływem 7 dni od szczepienia przypominającego).

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
- b. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od szczepienia przypominającego i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- d. n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Względna skuteczność szczepionki w grupie otrzymującej dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty w porównaniu z grupą placebo (nieotrzymującą dawki przypominającej).
- f. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla względnej skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Immunogenność dawki przypominającej po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) u osób, które ukończyły cykl szczepienia podstawowego inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), wnioskuje się na podstawie danych dotyczących immunogenności pochodzących z niezależnego, finansowanego przez Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. National Institutes of Health, NIH) badania klinicznego fazy 1/2 prowadzonego metodą otwartej próby (NCT04889209) w Stanach Zjednoczonych. W tym badaniu dorośli (zakres wieku od 19 do 80 lat), którzy ukończyli szczepienie podstawowe w postaci 2 dawek szczepionki Moderna 100 µg (N = 51, średnia wieku 54±17), pojedynczej dawki szczepionki Janssen (N = 53, średnia wieku 48±14) lub 2 dawek produktu leczniczego Comirnaty 30 µg (N = 50, średnia wieku 50±18) co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania i którzy nie zgłaszali występowania zakażenia SARS-CoV-2 w przeszłości, otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty (30 µg). Dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty prowadziła do 36, 12, i 20 GMR-krotnego wzrostu mian przeciwciał neutralizujących po przyjęciu dawek szczepienia podstawowego, odpowiednio szczepionki Janssen, Moderna i Comirnaty.

Heterologiczna dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty była oceniana również w badaniu CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), wielośrodowym, randomizowanym, prowadzonym z grupą kontrolną fazy 2, dotyczącym trzeciej dawki szczepienia przypominającego przeciw COVID-19, w którym 107 dorosłych uczestników (mediana wieku 71 lat, przedział międzykwartylowy od 54 do 77 lat) zrandomizowano do otrzymania szczepionki co najmniej 70 dni od przyjęcia 2 dawek szczepionki przeciw COVID-19 AstraZeneca. Po serii szczepienia podstawowego szczepionką przeciw COVID-19 firmy AstraZeneca, pseudowirus (typ dziki), zmiana krotności GMR mian przeciwciał neutralizujących NT50 wzrosła 21,6-krotnie po przyjęciu heterologicznej dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (n = 95).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediył)bis(heksano-6,1-diył)bis(2-dekaniian heksyłu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

Zamrożona fiolka

2 lata podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C. Po otrzymaniu zamrożonej szczepionki można ją przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub od 2°C do 8°C.

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 6 godzin lub pojedyncze fiołki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożona fiołka

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 2-letniego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiołki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C, w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Otwarta fiołka

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2,25 ml dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i szarym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem. Każda fiolka zawiera 6 dawek, patrz punkt 6.6.

Wielkości opakowań: 10 fiolek lub 195 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.1 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiolka ma **szare plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań** (osoby w wieku od 12 lat).
- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się zamrożoną, należy ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia; rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek może zająć 6 godzin. Przed użyciem należy upewnić się, że fiolki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiolek do przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku.
- Nieotwarte fiolki można **przechowywać przez okres do 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie pojedyncze zamrożone fiolki można rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Przed użyciem delikatnie zmieszać, odwracając fiolki 10 razy. Nie wstrząsać.
- Przed zmieszaniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejrzyste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Po zmieszaniu szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.1. Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Zapisać odpowiednią datę/godzinę na fiolce. Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od pierwszego przekłucia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy
tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1528/006
EU/1/20/1528/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.12.2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.