

▼ 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 30 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka wielodawkowa, której zawartość należy rozcieńczyć przed użyciem.

Jedna fiolka (0,45 ml) po rozcieńczeniu zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 30 mikrogramów tozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
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 30 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji 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.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku 12 lat i starsze

Produkt leczniczy Comirnaty jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako podstawowy cykl 2 dawek (0,3 ml każda). Zaleca się podanie drugiej dawki po upływie 3 tygodni od podania pierwszej dawki (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dawkę przypominającą (trzecią dawkę) produktu leczniczego Comirnaty można podać domięśniowo po upływie co najmniej 6 miesięcy od drugiej dawki pacjentom w wieku 18 lat i starszym. Decyzję o tym kiedy i komu podać trzecią dawkę produktu leczniczego Comirnaty należy podjąć w oparciu

o dostępne dane dotyczące skuteczności szczepionki i biorąc pod uwagę ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Nie określono zamiennego stosowania produktu leczniczego Comirnaty ze szczepionkami przeciw COVID-19 innych wytwórców w celu ukończenia podstawowego cyklu szczepienia lub podania dawki przypominającej (trzeciej dawki). Osoby, które otrzymały pierwszą dawkę produktu leczniczego Comirnaty powinny otrzymać drugą dawkę produktu leczniczego Comirnaty, aby ukończyć podstawowy cykl szczepienia. Dotyczy to również jakichkolwiek dodatkowych dawek. Dawki produktów leczniczych Comirnaty 30 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań po rozcieńczeniu i Comirnaty 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań uważa się za zamienne.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku 12 lat i starsze

Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podać trzecią dawkę po upływie co najmniej 28 dni od drugiej dawki (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dostępna jest postać farmaceutyczna dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat). Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Comirnaty 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat. Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność dawki przypominającej (trzeciej dawki) produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku 65 lat i starszych opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i immunogenności u osób dorosłych w wieku od 18 do 55 lat.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty 30 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Po rozcieńczeniu, fiolki z produktem leczniczym Comirnaty 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, podskórnio lub śródskórnio.

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. Drugiej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po pierwszej 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 przebieg zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po szczepieniu nie różni się od zwykłego przebiegu zapalenia mięśnia sercowego lub zapalenia osierdzia.

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.

Nie określono dotychczas ryzyka zapalenia mięśnia sercowego po trzeciej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

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, uczucie mrowienia 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 wstrzyknięć 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 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Zlecenie dotyczące rozważenia podania trzeciej dawki osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności opiera się na ograniczonych dowodach serologicznych pochodzących z serii przypadków przedstawionych w piśmiennictwie dotyczących postępowania klinicznego u pacjentów z jatrogenną immunosupresją po przeszczepieniu narządu litego (patrz punkt 4.2).

Okres utrzymywania się ochrony

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

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania drugiej dawki szczepionki.

Substancje pomocnicze

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu”.

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

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 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje tylko ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty u kobiet w okresie ciąży. 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). Podanie produktu leczniczego Comirnaty w okresie ciąży można rozważyć jedynie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają jakiegokolwiek potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Comirnaty przenika do mleka ludzkiego.

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 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

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty oceniano u osób w wieku 12 lat i starszych w 2 badaniach klinicznych, w których brało udział 23 205 uczestników (w tym 22 074 uczestników w wieku co najmniej 16 lat i 1 131 nastolatków w wieku od 12 do 15 lat), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Comirnaty.

Ogólny profil bezpieczeństwa 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.

Dodatkowo 306 aktualnych uczestników badania fazy 3 w wieku od 18 do 55 lat otrzymało dawkę przypominającą (trzecią dawkę) produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy po drugiej dawce. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej (trzeciej dawki) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek.

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 reaktywności 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 badania 2, przeprowadzonej w oparciu o dane zebrane do 13 marca 2021 r., 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 1 308 nastolatków (660 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 648 w grupie placebo) objęto kontrolą przez co najmniej 2 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego Comirnaty. Ocena bezpieczeństwa w badaniu 2 jest w toku.

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 18 lat i starsi – po dawce przypominającej (trzeciej dawce)

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (trzecią dawkę) produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce.

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%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych i po dopuszczeniu produktu leczniczego 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 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 12 lat

Klasyfikacja układów i narządów	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 ($< 1/10\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Limfadenopatia ^a			
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyńioruchowy ^b)			Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie apetytu			
Zaburzenia psychiczne			Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		Letarg	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbym często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia serca					Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; Zapalenie osierdzia ^d	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^d	Nudności; Wymioty ^d				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadmierna potliwość; Poty nocne			Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów; Ból mięśni		Ból kończyny ^e			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia; Zmęczenie; Dreszcze; Gorączka ^f ; Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia	Astenia; Złe samopoczucie; Świąd w miejscu wstrzyknięcia			Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; Obrzęk twarzy ^g

- U pacjentów otrzymujących dawkę przypominającą (trzecią dawkę) obserwowano większą częstość występowania limfadenopatii (5,2% vs 0,4%) w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi 2 dawki.
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego 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.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego

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 0,57 (95% PU 0,39–0,75) 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.

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, inne szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BX03

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty (tozinameran) 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 przyczynić się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

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 pierwszorzędowego 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 2 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 2: 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	14	92,9

	0,406 (3 074)	0,406 (3 095)	(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 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- 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 potwierdzonego 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 3 zawiera uaktualnione 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 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 n1 ^b Okres kontroli ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Przypadki n1 ^b Okres kontroli ^c (n2 ^d)	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.

- 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 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- 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%) 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 4), 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 4: 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 parcjalnego 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 rozpoczął 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 odchyżeń 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 rozpoczął 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

W analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat 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).

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 (trzeciej dawce)

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 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 5 zawiera podsumowanie analiz.

Tabela 5: 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)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	T ^d
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	196 ^f 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5% ^g (-0,7%; 3,7% ^h)	T ⁱ

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; 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 $>-10\%$.

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).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

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)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekaniian heksylu) (ALC-0315)

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

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

Cholesterol

Potasu chlorek

Potasu diwodorofosforan

Sodu chlorek

Disodu fosforan dwuwodny

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

Zamrożona fiolka

9 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 9-miesięcznego okresu ważności nieotwarte fiolki można przechowywać i przewozić w temperaturze od -25°C do -15°C jednorazowo przez okres do 2 tygodni i ponownie umieścić w temperaturze od -90°C do -60°C.

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 195 fiolek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 3 godziny lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożona fiolka

1 miesiąc w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 9-miesięcznego okresu ważności.

W czasie 1-miesięcznego okresu ważności w temperaturze od 2°C do 8°C można wykorzystać do 12 godzin na transport.

Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 2 godziny w temperaturze 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 po wyjęciu z zamrażarki

Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiolka zachowuje stabilność przez:

- do 24 godzin podczas przechowywania w temperaturze od -3°C do 2°C,
- łącznie 4 godziny podczas przechowywania w temperaturze od 8°C do 30°C; w tym 2 godziny w temperaturze do 30°C, jak podano powyżej.

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

Przenoszenie zamrożonych fiolek przechowywanych w bardzo niskiej temperaturze (<-60°C)

- Po wyjęciu zamkniętych pokrywą tacek z fiolkami zawierających 195 fiolek z miejsca przechowywania w bardzo niskiej temperaturze w stanie zamrożonym (<-60°C) można je umieścić w temperaturze pokojowej do 25°C przez maksymalnie 5 minut.
- Po wyjęciu tacek z fiolkami z otwartą pokrywą lub tacek z fiolkami zawierających mniej niż 195 fiolek z miejsca przechowywania w bardzo niskiej temperaturze w stanie zamrożonym (<-60°C) można je umieścić w temperaturze pokojowej do 25°C przez maksymalnie 3 minuty.
- Po ponownym umieszczeniu tacek z fiolkami w miejscu przechowywania w stanie zamrożonym po ekspozycji na temperaturę do 25°C, muszą tam pozostać przez co najmniej 2 godziny zanim będzie można je ponownie wyjąć.

Przenoszenie zamrożonych fiolek przechowywanych w temperaturze od -25°C do -15°C

- Po wyjęciu zamkniętych pokrywą tacek z fiolkami zawierających 195 fiolek z miejsca przechowywania w stanie zamrożonym (-25°C do -15°C) można je umieścić w temperaturze do 25°C przez maksymalnie 3 minuty.
- Po wyjęciu tacek z fiolkami z otwartą pokrywą lub tacek z fiolkami zawierających mniej niż 195 fiolek z miejsca przechowywania w stanie zamrożonym (-25°C do -15°C) można je umieścić w temperaturze do 25°C przez maksymalnie 1 minutę.

Po wyjęciu fiolek z tacki z fiolkami należy ją rozmrozić w celu użycia.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Wykazano, że po rozcieńczeniu w roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną, w tym podczas transportu, przez 6 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania 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 rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,45 ml koncentratu w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i fioletowym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem. Każda fiolka zawiera 6 dawek, patrz punkt 6.6.

Wielkość opakowania: 195 fiolek

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

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką

Szczepionkę Comirnaty powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

WERYFIKACJA DAWKI PRODUKTU LECZNICZEGO COMIRNATY 30 MIKROGRAMÓW/DAWKĘ KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA DYSPERSJI DO WSTRZYKIWAŃ (OSOBY W WIEKU 12 LAT I STARSZE)	
 <p>Fioletowe wieczko</p>	<ul style="list-style-type: none">• Należy zweryfikować, czy fiolka ma fioletowe plastikowe wieczko.• Jeśli fiolka ma szare plastikowe wieczko, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Comirnaty 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań.• Jeśli fiolka ma pomarańczowe plastikowe wieczko, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Comirnaty 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań.

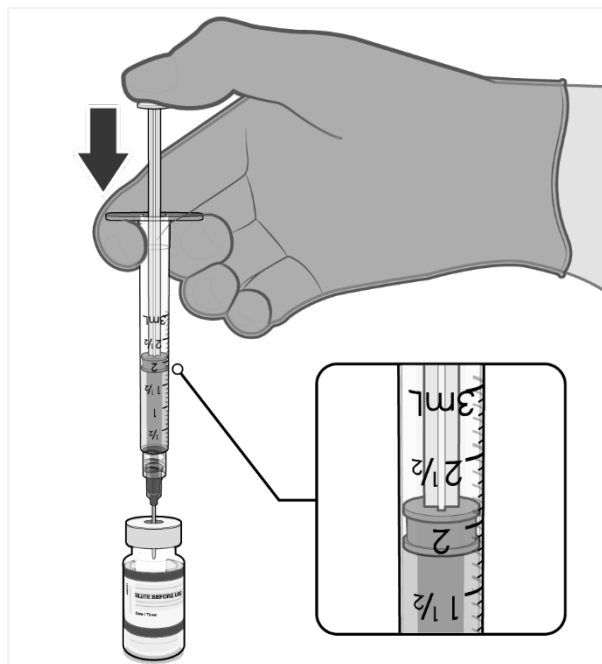
**ROZMRAŻANIE PRZED ROZCIEŃCZANIEM PRODUKTU LECZNICZEGO
COMIRNATY 30 MIKROGRAMÓW/DAWKĘ KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA
DYSPERSJI DO WSTRZYKIWAŃ (OSOBY W WIEKU 12 LAT I STARSZE)**



**Nie dłużej niż
2 godziny
w temperaturze
pokojowej
(do 30°C).**

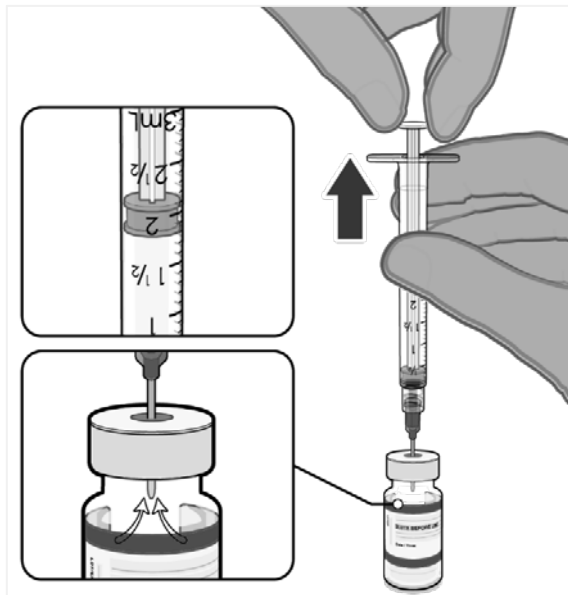
- Wielodawkową fiolkę przechowuje się zamrożoną i należy ją rozmrozić przed rozcieńczeniem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 195 fiolek może zająć 3 godziny. Alternatywnie, w celu niezwłocznego użycia zamrożone fiolki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Nieotwartą fiolkę można przechowywać przez okres do 1 miesiąca w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 9-miesięcznego okresu ważności. W czasie 1-miesięcznego okresu ważności w temperaturze od 2°C do 8°C można wykorzystać do 12 godzin na transport.
- Należy odczekać aż rozmrożona fiołka osiągnie temperaturę pokojową. Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 2 godziny w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.
- Przed rozcieńczeniem delikatnie odwrócić fiolkę 10 razy. Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejrzyste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.

**ROZCIĘNCZANIE PRODUKTU LECZNICZEGO COMIRNATY
30 MIKROGRAMÓW/DAWKĘ KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA DYSPERSJI DO
WSTRZYKIWAŃ (OSOBY W WIEKU 12 LAT I STARSZE)**



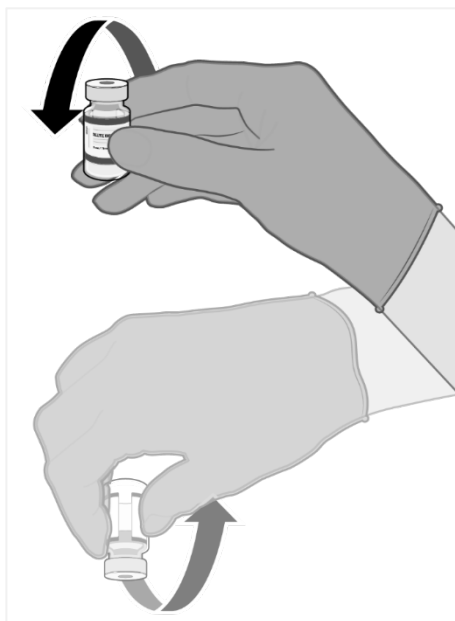
Wstrzyknięcie 1,8 ml 0,9% chlorku sodu

- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiolce, dodając 1,8 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.



Pociągnąć tłok strzykawki do oznaczenia 1,8 ml, aby usunąć powietrze z fiolki.

- Wyrównać ciśnienie w fiolce przed wyjęciem igły z korka fiolki, pobierając z niej 1,8 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.



Delikatnie × 10

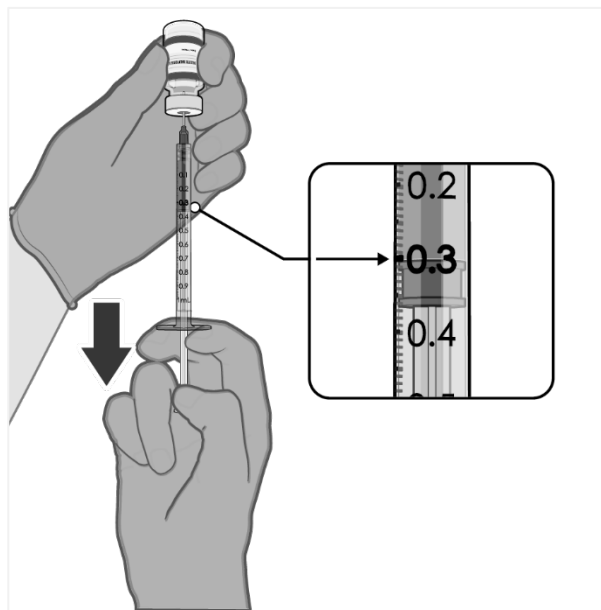
- Delikatnie odwrócić fiolkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.



**Zapisać odpowiednią datę i godzinę.
Zużyć w ciągu 6 godzin od
rozcieńczenia.**

- Po rozcieńczeniu na fiolkach należy zapisać odpowiednią datę i godzinę przydatności do użycia.
- Po rozcieńczeniu przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu 6 godzin, uwzględniając czas transportu.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

PRZYGOTOWYWANIE POJEDYŃCZYCH DAWEK 0,3 ml PRODUKTU LECZNICZEGO COMIRNATY 30 MIKROGRAMÓW/DAWKĘ KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA DYSPERSJI DO WSTRZYKIWAŃ (OSOBY W WIEKU 12 LAT I STARSZE)



0,3 ml rozcieńczonej szczepionki

- Po rozcieńczeniu fiołka zawiera 2,25 ml, z których można pobrać 6 dawek po 0,3 ml.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiołki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty.

Należy używać strzykawkę i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą, aby pobrać 6 dawek z jednej fiołki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów.

W razie stosowania standardowych strzykawkę i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiołki.

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 6 godzin od rozcieńczenia 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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1528/001

**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: 3 listopada 2021 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09.12.2021

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