

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Comirnaty 10 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς
Εμβόλιο mRNA COVID-19 (τροποποιημένων νουκλεοσιδίων)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Αυτό είναι φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων και πρέπει να αραιωθεί πριν τη χρήση.

Ένα φιαλίδιο (1,3 ml) περιέχει 10 δόσεις των 0,2 ml μετά την αραιώση, βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6.

Μία δόση (0,2 ml) περιέχει 10 μικρογραμμάρια τοξιναμεράνης, ένα εμβόλιο mRNA COVID-19 (ενσωματωμένο σε λιπιδικά νανοσωματίδια).

Η τοξιναμεράνη είναι ένα μονόκλωνο αγγελιοφόρο RNA (mRNA) με καλύπτρα στο 5' άκρο, παραγόμενο με χρήση ελεύθερης κυττάρων *in vitro* μεταγραφής από τα αντίστοιχα πρότυπα DNA, που κωδικοποιούν την ιική πρωτεΐνη-ακίδα (S) του SARS-CoV-2.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς (στείρο πυκνό διάλυμα).
Το εμβόλιο είναι λευκή έως υπόλευκη κατεψυγμένη διασπορά (pH: 6,9-7,9).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Comirnaty 10 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της COVID-19 που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2, σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών.

Η χρήση αυτού του εμβολίου πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. 5 έως κάτω των 12 ετών)

Το Comirnaty 10 μικρογραμμάρια/δόση χορηγείται ενδομυϊκά μετά από αραιώση ως κύκλος 2 δόσεων (0,2 ml η καθεμία). Συνιστάται να χορηγείται η δεύτερη δόση 3 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η εναλλαξιμότητα του Comirnaty με εμβόλια COVID-19 από άλλους παρασκευαστές για την ολοκλήρωση του κύκλου εμβολιασμού δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα άτομα που έχουν λάβει 1 δόση Comirnaty πρέπει να λάβουν μια δεύτερη δόση Comirnaty για να ολοκληρώσουν τον κύκλο εμβολιασμού.

Το Comirnaty 10 μικρογραμμάρια/δόση πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών.

Βαριά ανοσοκατεσταλμένοι ηλικίας 5 ετών και άνω

Μία τρίτη δόση μπορεί να χορηγηθεί τουλάχιστον 28 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση σε άτομα που είναι βαριά ανοσοκατασταλμένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Comirnaty σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Το Comirnaty 10 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά μετά από αραίωση (βλ. παράγραφο 6.6).

Μετά την αραίωση, τα φιαλίδια του Comirnaty περιέχουν 10 δόσεις των 0,2 ml εμβολίου. Για την εξαγωγή 10 δόσεων από ένα μεμονωμένο φιαλίδιο, πρέπει να χρησιμοποιούνται σύριγγες ή/και βελόνες χαμηλού νεκρού όγκου. Ο συνδυασμός σύριγγας και βελόνας χαμηλού νεκρού όγκου δεν πρέπει να έχει νεκρό όγκο μεγαλύτερο από 35 μικρόλιτρα. Εάν χρησιμοποιηθούν τυπικές σύριγγες και βελόνες, ενδέχεται να μην υπάρχει επαρκής όγκος για την εξαγωγή 10 δόσεων από ένα μεμονωμένο φιαλίδιο. Ανεξάρτητα από τον τύπο σύριγγας και βελόνας:

- Κάθε δόση πρέπει να περιέχει 0,2 ml εμβολίου.
- Εάν η ποσότητα εμβολίου που απομένει στο φιαλίδιο δεν μπορεί να παρέχει μια πλήρη δόση 0,2 ml, απορρίψτε το φιαλίδιο και οποιονδήποτε περίσσιο όγκο.
- Μη συγκεντρώνετε περίσσιο εμβόλιο από πολλαπλά φιαλίδια.

Η προτιμώμενη θέση είναι ο δελτοειδής μυς του άνω βραχίονα.

Το εμβόλιο δεν πρέπει να ενίεται ενδοαγγειακά, υποδόρια ή ενδοδερμικά.

Το εμβόλιο δεν πρέπει να αναμειγνύεται στην ίδια σύριγγα με οποιαδήποτε άλλα εμβόλια ή φαρμακευτικά προϊόντα.

Για τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν τη χορήγηση του εμβολίου, βλ. παράγραφο 4.4.

Για οδηγίες σχετικά με την απόψυξη, τον χειρισμό και την απόρριψη του εμβολίου, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Γενικές συστάσεις

Υπερευαισθησία και αναφυλαξία

Έχουν αναφερθεί συμβάντα αναφυλαξίας. Πρέπει πάντοτε να υπάρχει άμεσα διαθέσιμη κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση και παρακολούθηση στην περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης μετά τη χορήγηση του εμβολίου.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για τουλάχιστον 15 λεπτά μετά τον εμβολιασμό. Δε θα πρέπει να χορηγείται δεύτερη δόση του εμβολίου σε εκείνους που έχουν παρουσιάσει αναφυλαξία στην πρώτη δόση του Comirnaty.

Μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα

Μετά τον εμβολιασμό με Comirnaty υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας. Οι παθήσεις αυτές μπορούν να εκδηλωθούν εντός λίγων μόλις ημερών μετά τον εμβολιασμό και εμφανίστηκαν κυρίως εντός 14 ημερών. Παρατηρήθηκαν συχνότερα μετά τον δεύτερο εμβολιασμό, και συχνότερα σε νεότερους άνδρες (βλ. παράγραφο 4.8). Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η πορεία της μυοκαρδίτιδας και της περικαρδίτιδας μετά τον εμβολιασμό δεν διαφέρει από τη μυοκαρδίτιδα ή την περικαρδίτιδα εν γένει.

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να είναι σε επιφυλακή για τυχόν σημεία και συμπτώματα μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας. Οι εμβολιαζόμενοι (συμπεριλαμβανομένων των γονέων ή φροντιστών) θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν συμπτώματα ενδεικτικά της μυοκαρδίτιδας ή της περικαρδίτιδας, όπως (οξύ και επίμονο) θωρακικό άλγος, δύσπνοια ή αίσθημα παλμών μετά τον εμβολιασμό.

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συμβουλεύονται την καθοδήγηση ή/και τους ειδικούς για τη διάγνωση και τη θεραπεία αυτής της πάθησης.

Ο κίνδυνος μυοκαρδίτιδας μετά από μία τρίτη δόση του Comirnaty δεν έχει ακόμη χαρακτηριστεί.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με άγχος

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με άγχος, συμπεριλαμβανομένων αγγειοπνευμονογαστρικών αντιδράσεων (συγκοπή), υπεραερισμού ή αντιδράσεων που σχετίζονται με στρες (π.χ. ζάλη, αίσθημα παλμών, αυξήσεις του καρδιακού ρυθμού, μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, αίσθημα μυρμηκίασης και εφίδρωση), μπορεί να παρουσιαστούν σε σχέση με την ίδια τη διαδικασία του εμβολιασμού. Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με στρες είναι προσωρινές και υποχωρούν από μόνες τους. Στα άτομα θα πρέπει να συστήνεται να θέτουν τα συμπτώματα υπόψη του παρόχου του εμβολιασμού για αξιολόγηση. Είναι σημαντικό να υπάρχουν προφυλάξεις για την αποφυγή του τραυματισμού λόγω λιποθυμίας.

Συνοδά νοσήματα

Ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα με οξεία σοβαρή εμπύρετη νόσο ή οξεία λοίμωξη. Η παρουσία ελαφριάς λοίμωξης ή/και χαμηλού πυρετού δεν θα πρέπει να καθυστερήσει τον εμβολιασμό.

Θρομβοπενία και διαταραχές της πηκτικότητας

Όπως και με άλλες ενδομυϊκές ενέσεις, το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία ή εκείνα με θρομβοπενία ή οποιαδήποτε διαταραχή της πηκτικότητας (όπως αιμορροφιλία) διότι μπορεί να εμφανιστεί αιμορραγία ή μωλωπισμός μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε αυτά τα άτομα.

Ανοσοκατεσταλμένα άτομα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του εμβολίου δεν έχουν αξιολογηθεί σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα του Comirnaty μπορεί να είναι χαμηλότερη σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

Η σύσταση να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης τρίτης δόσης σε βαριά ανοσοκατεσταλμένα άτομα βασίζεται σε περιορισμένα ορολογικά στοιχεία από μια σειρά περιπτώσεων στη βιβλιογραφία από την κλινική διαχείριση ενηλίκων ασθενών με ιατρογενή ανοσοκαταστολή μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάρκεια της προστασίας

Η διάρκεια της προστασίας που παρέχεται από το εμβόλιο είναι άγνωστη, καθώς βρίσκεται ακόμα υπό προσδιορισμό μέσω συνεχιζόμενων κλινικών δοκιμών.

Περιορισμοί της αποτελεσματικότητας του εμβολίου

Όπως και με κάθε εμβόλιο, ο εμβολιασμός με Comirnaty μπορεί να μην προστατεύει όλους τους λήπτες του εμβολίου. Τα άτομα ενδέχεται να μην προστατεύονται πλήρως μέχρι 7 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου τους.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η συγχορήγηση του Comirnaty με άλλα εμβόλια δεν έχει μελετηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση του Comirnaty σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος, τον τοκετό ή την ανάπτυξη μετά τη γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3). Η χορήγηση του Comirnaty στην εγκυμοσύνη θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν οποιωνδήποτε πιθανών κινδύνων για τη μητέρα και το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Comirnaty απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Comirnaty δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ορισμένες από τις επιδράσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 μπορεί να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Comirnaty αξιολογήθηκε σε συμμετέχοντες ηλικίας 5 ετών και άνω σε 3 κλινικές μελέτες που συμπεριέλαβαν 24.675 συμμετέχοντες (που αποτελούνταν από 22.026 συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω, 1.131 εφήβους ηλικίας 12 έως 15 ετών και 3.109 παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών) οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον 1 δόση του Comirnaty.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Comirnaty σε συμμετέχοντες 5 έως 15 ετών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω.

Επιπλέον, 306 υφιστάμενοι συμμετέχοντες στη Φάση 3 ηλικίας 18 έως 55 ετών έλαβαν αναμνηστική δόση (τρίτη δόση) του Comirnaty περίπου 6 μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας για την αναμνηστική δόση (τρίτη δόση) ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε μετά από 2 δόσεις.

Παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) – μετά από 2 δόσεις

Στη Μελέτη 3, συνολικά 1.518 παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση Comirnaty 10 μg και συνολικά 750 παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κατά τον χρόνο της ανάλυσης της Μελέτης 3 Φάσης 2/3 με δεδομένα μέχρι την ημερομηνία αποκοπής 6 Σεπτεμβρίου 2021, 2.158 (95,1%) (1.444 Comirnaty 10 μg και 714 εικονικό φάρμακο) παιδιά έχουν παρακολουθηθεί για τουλάχιστον 2 μήνες μετά τη δεύτερη δόση του Comirnaty 10 μg. Μια ανάλυση των δεδομένων ανεπιθύμητων συμβάντων της Μελέτης 3 Φάσης 2/3 επίσης συμπεριέλαβε άλλους 2.379 συμμετέχοντες [1.591 Comirnaty 10 μg και 788 εικονικό φάρμακο], εκ των οποίων 71,2% είχαν περίοδο παρακολούθησης για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη Δόση 2 έως την ημερομηνία αποκοπής 8 Οκτωβρίου 2021. Η αξιολόγηση της ασφάλειας στη Μελέτη 3 βρίσκεται σε εξέλιξη.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών ήταν άλγος της θέσης ένεσης (>80%), κόπωση (>50%), κεφαλαλγία (>30%), ερυθρότητα και οίδημα της θέσης ένεσης (>20%), μυαλγία και ρίγη (>10%).

Συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω – μετά από 2 δόσεις

Στη Μελέτη 2, συνολικά 22.026 συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του Comirnaty 30 μg και συνολικά 22.021 συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω έλαβαν εικονικό φάρμακο (συμπεριλαμβανομένων 138 και 145 εφήβων ηλικίας 16 και 17 ετών στις ομάδες του εμβολίου και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα). Συνολικά 20.519 συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω έλαβαν 2 δόσεις του Comirnaty.

Κατά τον χρόνο της ανάλυσης της Μελέτης 2 με αποκοπή των δεδομένων στις 13 Μαρτίου 2021 για την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυφλοποιημένη περίοδο παρακολούθησης έως τις ημερομηνίες άρσης της τυφλοποίησης των συμμετεχόντων, συνολικά 25.651 (58,2%) συμμετέχοντες (13.031 στο Comirnaty και 12.620 στο εικονικό φάρμακο) ηλικίας 16 ετών και άνω είχαν παρακολουθηθεί για ≥ 4 μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Αυτό συμπεριέλαβε συνολικά 15.111 (7.704 στο Comirnaty και 7.407 στο εικονικό φάρμακο) συμμετέχοντες ηλικίας 16 έως 55 ετών και συνολικά 10.540 (5.327 στο Comirnaty και 5.213 στο εικονικό φάρμακο) συμμετέχοντες ηλικίας 56 ετών και άνω.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω που έλαβαν 2 δόσεις ήταν άλγος της θέσης ένεσης (>80%), κόπωση (>60%), κεφαλαλγία (>50%), μυαλγία (>40%), ρίγη (>30%), αρθραλγία (>20%), πυρεξία και οίδημα στη θέση ένεσης (>10%) και ήταν συνήθως ήπιας ή μέτριας έντασης και υποχώρησαν πλήρως εντός μερικών ημερών μετά τον εμβολιασμό. Ελαφρώς χαμηλότερη συχνότητα συμβάντων αντιδραστικότητας συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ηλικία.

Το προφίλ ασφάλειας σε 545 συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω που έλαβαν το Comirnaty, οι οποίοι ήταν οροθετικοί για SARS-CoV-2 κατά την έναρξη, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό.

Εφηβοί ηλικίας 12 έως 15 ετών – μετά από 2 δόσεις

Σε μια ανάλυση της Μελέτης 2, με βάση τα δεδομένα έως την ημερομηνία αποκοπής 13 Μαρτίου 2021, 2.260 έφηβοι (1.131 Comirnaty 30 μg και 1.129 εικονικό φάρμακο) ήταν ηλικίας 12 έως 15 ετών. Από αυτούς, 1.308 έφηβοι (660 Comirnaty και 648 εικονικό φάρμακο) έχουν παρακολουθηθεί για τουλάχιστον 2 μήνες μετά τη δεύτερη δόση του Comirnaty. Η αξιολόγηση της ασφάλειας στη Μελέτη 2 βρίσκεται σε εξέλιξη.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε εφήβους ηλικίας 12 έως 15 ετών που έλαβαν 2 δόσεις ήταν άλγος της θέσης ένεσης (>90%), κόπωση και κεφαλαλγία (>70%), μυαλγία και ρίγη (>40%), αρθραλγία και πυρεξία (>20%).

Συμμετέχοντες ηλικίας 18 ετών και άνω – μετά την αναμνηστική δόση (τρίτη δόση)

Ένα υποσύνολο από τους συμμετέχοντες στη Φάση 2/3 της Μελέτης 2 με 306 ενήλικες ηλικίας 18 έως 55 ετών, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τον αρχικό κύκλο 2 δόσεων του Comirnaty, έλαβαν μια αναμνηστική δόση (τρίτη δόση) του Comirnaty περίπου 6 μήνες (εύρος 4,8 έως 8,0 μήνες) μετά τη λήψη της Δόσης 2.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους συμμετέχοντες ηλικίας 18 έως 55 ετών ήταν άλγος της θέσης ένεσης (>80%), κόπωση (>60%), κεφαλαλγία (>40%), μυαλγία (>30%), ρίγη και αρθραλγία (>20%).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τις κλινικές μελέτες και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε άτομα ηλικίας 5 ετών και άνω

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$),

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$),

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$),

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$),

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές δοκιμές του Comirnaty και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε άτομα ηλικίας 5 ετών και άνω

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Λεμφαδενοπάθεια ^α			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, ^β αγγειοοίδημα ^β)			Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Μειωμένη όρεξη			
Ψυχιατρικές διαταραχές			Αϋπνία			

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία		Λήθαργος	Οξεία περιφερική παράλυση του προσωπικού νεύρου ^γ		
Καρδιακές διαταραχές					Μυοκαρδίτιδα, ^δ Περικαρδίτιδα ^δ	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια ^δ	Ναυτία, έμετος ^δ				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Υπεριδρωσία, Επεισόδια νυκτερινής εφίδρωσης			Πολύμορφο ερύθημα ^δ
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Μυαλγία		Πόνος στα άκρα ^ε			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Άλγος της θέσης ένεσης, Κόπωση, Ρίγη, Πυρεξία, ^{στ} Οίδημα στη θέση ένεσης	Ερυθρότητα στη θέση ένεσης ^η	Εξασθένηση, Κακουχία, Κνησμός στη θέση ένεσης			Εκτεταμένο οίδημα του εμβολιασμένου άκρου, ^δ Οίδημα στο πρόσωπο ^ζ

- α. Υψηλότερη συχνότητα λεμφαδενοπάθειας (5,2% έναντι 0,4%) παρατηρήθηκε στους συμμετέχοντες που έλαβαν αναμνηστική δόση (τρίτη δόση) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που έλαβαν 2 δόσεις.
- β. Η κατηγορία συχνότητας για την κνίδωση και το αγγειοοίδημα ήταν Σπάνιες.
- γ. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης της ασφάλειας της κλινικής δοκιμής μέχρι τις 14 Νοεμβρίου 2020, οξεία περιφερική παράλυση του προσωπικού νεύρου (ή πάρεση) αναφέρθηκε από τέσσερις συμμετέχοντες στην ομάδα του εμβολίου mRNA COVID-19. Η έναρξη της παράλυσης του προσωπικού νεύρου ήταν την Ημέρα 37 μετά τη Δόση 1 (ο συμμετέχων δεν έλαβε τη Δόση 2) και τις Ημέρες 3, 9 και 48 μετά τη Δόση 2. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις οξείας περιφερικής παράλυσης του προσωπικού νεύρου (ή πάρεσης) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.
- δ. Ανεπιθύμητη ενέργεια που καθορίστηκε μετά την κυκλοφορία.
- ε. Αναφέρεται στο χέρι όπου χορηγήθηκε το εμβόλιο.
- στ. Υψηλότερη συχνότητα πυρεξίας παρατηρήθηκε μετά τη δεύτερη δόση σε σύγκριση με την πρώτη δόση.
- ζ. Μετά την κυκλοφορία του εμβολίου στην αγορά, αναφέρθηκε οίδημα στο πρόσωπο από εμβολιαζόμενους με ιστορικό χρήσης ενέσιμων δερματολογικών εμφυτευμάτων.
- η. Ερυθρότητα της θέσης ένεσης εμφανίστηκε σε υψηλότερη συχνότητα (πολύ συχνή) σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυοκαρδίτιδα,

Ο αυξημένος κίνδυνος μυοκαρδίτιδας μετά τον εμβολιασμό με Comirnaty είναι υψηλότερος σε νεότερους άνδρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Δύο μεγάλες ευρωπαϊκές φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες αξιολόγησαν τον επιπλέον κίνδυνο για τους νεότερους άνδρες μετά τη δεύτερη δόση του Comirnaty. Μία μελέτη κατέδειξε ότι σε διάστημα 7 ημερών μετά τη δεύτερη δόση τα επιπλέον περιστατικά μυοκαρδίτιδας ήταν περίπου 0,265 (95% ΔΕ 0,255 - 0,275) στους άνδρες ηλικίας 12-29 ετών ανά 10.000 άτομα σε σύγκριση με τα άτομα που δεν είχαν εμβολιαστεί. Σε μια άλλη μελέτη, σε διάστημα 28 ημερών μετά τη δεύτερη δόση, υπήρξαν 0,57 (ΔΕ 95% 0,39 - 0,75) επιπλέον περιστατικά μυοκαρδίτιδας σε άνδρες ηλικίας 16-24 ετών ανά 10.000 άτομα σε σύγκριση με άτομα που δεν είχαν εμβολιαστεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς και να περιλαμβάνουν τον αριθμό παρτίδας/Lot εάν είναι διαθέσιμος:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεδομένα υπερδοσολογίας είναι διαθέσιμα από 52 συμμετέχοντες της μελέτης που συμπεριλήφθηκαν στην κλινική δοκιμή οι οποίοι, λόγω σφάλματος στην αραιώση, έλαβαν 58 μικρογραμμάρια Comirnaty. Οι λήπτες του εμβολίου δεν ανέφεραν αύξηση της αντιδραστικότητας ή των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών και πιθανή συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εμβόλια, άλλα ιικά εμβόλια, κωδικός ATC: J07BX03

Μηχανισμός δράσης

Το αγγελιοφόρο RNA τροποποιημένων νουκλεοσιδίων στο Comirnaty μορφοποιείται σε λιπιδικά νανοσωματίδια, τα οποία επιτρέπουν την είσοδο του μη πολλαπλασιαζόμενου RNA στα κύτταρα-ξενιστές καθοδηγώντας την παροδική έκφραση του αντιγόνου S του SARS-CoV-2. Το mRNA κωδικοποιεί για την πλήρους μήκους μεμβρανική πρωτεΐνη S με δύο σημειακές μεταλλάξεις εντός της κεντρικής έλικας. Η μετάλλαξη αυτών των δύο αμινοξέων σε προλίνη κλειδώνει την S στη διαμόρφωση προσύντηξης, η οποία είναι μια αντιγονικά προτιμώμενη διαμόρφωση. Το εμβόλιο προκαλεί απαντήσεις εξουδετερωτικών αντισωμάτων και κυτταρικής ανοσίας στο αντιγόνο ακίδας (S), οι οποίες μπορεί να συνεισφέρουν στην προστασία έναντι της COVID-19.

Αποτελεσματικότητα

Η Μελέτη 2 είναι μια πολυκεντρική, πολυεθνική, Φάσης 1/2/3 τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εύρεσης δόσης τυφλή ως προς τον εξεταστή, επιλογής υποψηφίου εμβολίου και αποτελεσματικότητας σε συμμετέχοντες ηλικίας 12 ετών και άνω. Κατά την τυχαιοποίηση έγινε διαστρωμάτωση κατά ηλικία: 12 έως 15 ετών, 16 έως 55 ετών, ή 56 ετών και άνω, με τουλάχιστον 40% των συμμετεχόντων στο στρώμα ≥ 56 ετών. Η μελέτη απέκλεισε συμμετέχοντες οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι και όσους είχαν προηγούμενη κλινική ή μικροβιολογική διάγνωση COVID-19. Συμμετέχοντες με προϋπάρχουσα σταθερή νόσο, οριζόμενη ως νόσος που δεν απαιτούσε σημαντική αλλαγή στη θεραπεία ή νοσηλεία για επιδεινούμενη νόσο κατά τη διάρκεια των 6 εβδομάδων πριν την ένταξη, συμπεριλήφθηκαν, όπως επίσης και συμμετέχοντες με γνωστή σταθερή λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) ή τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV).

Αποτελεσματικότητα σε συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω – μετά από 2 δόσεις

Στο τμήμα Φάσης 2/3 της Μελέτης 2, με βάση τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν έως τις 14 Νοεμβρίου 2020, περίπου 44.000 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν εξίσου για να λάβουν 2 δόσεις του εμβολίου mRNA COVID-19 ή εικονικού φαρμάκου. Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας συμπεριέλαβαν συμμετέχοντες οι οποίοι έλαβαν τον δεύτερο εμβολιασμό τους εντός 19 έως 42 ημερών μετά τον πρώτο εμβολιασμό τους. Η πλειονότητα (93,1%) των ληπτών του εμβολίου έλαβαν τη δεύτερη δόση 19 ημέρες έως 23 ημέρες μετά τη Δόση 1. Οι συμμετέχοντες προβλέπεται να παρακολουθούνται για έως και 24 μήνες μετά τη Δόση 2, για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας έναντι της COVID-19. Στην κλινική μελέτη, οι συμμετέχοντες όφειλαν να τηρήσουν ένα ελάχιστο διάστημα 14 ημερών πριν και μετά τη χορήγηση ενός εμβολίου γρίπης προκειμένου να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε το εμβόλιο mRNA COVID-19. Στην κλινική μελέτη, οι συμμετέχοντες όφειλαν να τηρήσουν ένα ελάχιστο διάστημα 60 ημερών πριν ή μετά τη λήψη προϊόντων αίματος/πλάσματος ή ανοσοσφαιρινών μέχρι την εξαγωγή συμπερασμάτων της μελέτης προκειμένου να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε το εμβόλιο mRNA COVID-19.

Ο πληθυσμός για την ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας περιλάμβανε 36.621 συμμετέχοντες ηλικίας 12 ετών και άνω (18.242 στην ομάδα του εμβολίου mRNA COVID-19 και 18.379 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) οι οποίοι δεν είχαν ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2, τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση. Επιπλέον, 134 συμμετέχοντες ήταν ηλικίας μεταξύ 16 και 17 ετών (66 στην ομάδα του εμβολίου mRNA COVID-19 και 68 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου) και 1.616 συμμετέχοντες ήταν 75 ετών και άνω (804 στην ομάδα του εμβολίου mRNA COVID-19 και 812 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου).

Κατά τον χρόνο της κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας, οι συμμετέχοντες είχαν παρακολουθηθεί για συμπτωματική COVID-19 για συνολικά 2.214 ανθρωποέτη για την ομάδα εμβολίου mRNA COVID-19 και συνολικά 2.222 ανθρωποέτη για την ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Δεν υπήρξαν σημαντικές κλινικές διαφορές στη συνολική αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε συμμετέχοντες που διέτρεχαν κίνδυνο σοβαρής COVID-19 συμπεριλαμβανομένων εκείνων με 1 ή περισσότερες συννοσηρότητες που αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρής COVID-19 (π.χ. άσθμα, δείκτης μάζας σώματος ($\Delta\text{ΜΣ}$) ≥ 30 kg/m², χρόνια πνευμονοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση).

Οι πληροφορίες αποτελεσματικότητας του εμβολίου παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Αποτελεσματικότητα του εμβολίου – Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2, κατά ηλικιακή υποομάδα – συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις

λοιμώξης τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 – πληθυσμός αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας (7 ημέρες)

Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 σε συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2*			
Υποομάδα	Εμβόλιο mRNA COVID-19 N ^a = 18.198 Περιπτώσεις n1 ^β Χρόνος επιτήρησης ^γ (n2 ^δ)	Εικονικό φάρμακο N ^a = 18.325 Περιπτώσεις n1 ^β Χρόνος επιτήρησης ^γ (n2 ^δ)	Αποτελεσματικότητα του εμβολίου % (95% CI) ^ε
Όλοι οι συμμετέχοντες	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0, 97,9)
16 έως 64 ετών	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6, 98,1)
65 ετών και άνω	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7, 99,9)
65 έως 74 ετών	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 ετών και άνω	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Σημείωση: Οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις προσδιορίστηκαν μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR) και τουλάχιστον 1 σύμπτωμα συμβατό με COVID-19 [*Ορισμός περίπτωσης: (τουλάχιστον 1 από) πυρετός, νέος ή επιδεινούμενος βήχας, νέα ή επιδεινούμενη δύσπνοια, ρίγη, νέος ή επιδεινούμενος μυϊκός πόνος, νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης, πονόλαιμος, διάρροια ή έμετος.]

* Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες οι οποίοι δεν είχαν ορολογικές ή ιολογικές ενδείξεις (πριν από 7 ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης) προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 (δηλ., αρνητικοί για N-δεσμευτικό αντίσωμα [ορού] κατά την Επίσκεψη 1 και χωρίς ανίχνευση SARS-CoV-2 μέσω δοκιμασιών ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (NAAT) [ρινικό επίχρισμα] κατά τις Επίσκεψεις 1 και 2) και είχαν αρνητικό NAAT (ρινικό επίχρισμα) σε οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη επίσκεψη πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2.

α. N = Αριθμός συμμετεχόντων στην καθορισμένη ομάδα.

β. n1 = Αριθμός συμμετεχόντων που πληρούν τον ορισμό του καταληκτικού σημείου.

γ. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωπόετη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

δ. n2 = Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο.

ε. Το αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου συνάγεται με βάση τη μέθοδο Clopper-Pearson προσαρμοσμένη στον χρόνο επιτήρησης. Το CI δεν προσαρμόστηκε για πολλαπλότητα.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου mRNA COVID-19 στην πρόληψη της πρώτης εμφάνισης COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ήταν 94,6% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 89,6% έως 97,6%) σε συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω με ή χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2.

Επιπλέον, οι αναλύσεις υποομάδων του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας έδειξαν παρόμοιες εκτιμήσεις σημείου αποτελεσματικότητας για όλα τα φύλα, τις εθνοτικές ομάδες και τους συμμετέχοντες με ιατρικές συννοσηρότητες συσχετιζόμενες με υψηλό κίνδυνο σοβαρής COVID-19.

Πραγματοποιήθηκαν επικαιροποιημένες αναλύσεις αποτελεσματικότητας με πρόσθετες επιβεβαιωμένες περιπτώσεις COVID-19 που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια της τυφλοποιημένης,

ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο παρακολούθησης, το οποίο αντιπροσωπεύει έως και 6 μήνες μετά τη Δόση 2 στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας.

Οι επικαιροποιημένες πληροφορίες αποτελεσματικότητας του εμβολίου παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Αποτελεσματικότητα του εμβολίου – Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2, κατά ηλικιακή υποομάδα – συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2* πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 - πληθυσμός αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας (7 ημέρες) κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου παρακολούθησης

Υποομάδα	Εμβόλιο mRNA COVID-19 N ^a =20.998 Περιπτώσεις n1 ^β Χρόνος επιτήρησης ^γ (n2 ^δ)	Εικονικό φάρμακο N ^a =21.096 Περιπτώσεις n1 ^β Χρόνος επιτήρησης ^γ (n2 ^δ)	Αποτελεσματικότητα του εμβολίου % (95% CI ^ε)
Όλοι οι συμμετέχοντες ^{στ}	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0, 93,2)
16 έως 64 ετών	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9, 92,7)
65 ετών και άνω	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3, 97,8)
65 έως 74 ετών	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6, 97,9)
75 ετών και άνω	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Σημείωση: Οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις προσδιορίστηκαν μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR) και τουλάχιστον 1 σύμπτωμα συμβατό με COVID-19 (τα συμπτώματα περιλάμβαναν: πυρετό· νέο ή επιδεινούμενο βήχα· νέα ή επιδεινούμενη δύσπνοια· ρίγη· νέο ή επιδεινούμενο μυϊκό πόνο· νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης· πονόλαιμο· διάρροια· έμετο).

* Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες οι οποίοι δεν είχαν ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 (δηλ., αρνητικοί για N-δεσμευτικό αντίσωμα [ορού] κατά την Επίσκεψη 1 και χωρίς ανίχνευση SARS-CoV-2 μέσω NAAT [ρινικό επίχρισμα] κατά τις Επισκέψεις 1 και 2) και είχαν αρνητικό NAAT (ρινικό επίχρισμα) σε οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη επίσκεψη πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2.

α. N = Αριθμός συμμετεχόντων στην καθορισμένη ομάδα.

β. n1 = Αριθμός συμμετεχόντων που πληρούν τον ορισμό του καταληκτικού σημείου.

γ. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωπόετη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

δ. n2 = Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο.

ε. Το αμφίπλευρο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου συνάγεται με βάση τη μέθοδο Clopper-Pearson προσαρμοσμένη στον χρόνο επιτήρησης.

στ. Συμπεριλήφθηκαν επιβεβαιωμένες περιπτώσεις σε συμμετέχοντες ηλικίας 12 έως 15 ετών: 0 στην ομάδα εμβολίου mRNA COVID-19· 16 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Στην επικαιροποιημένη ανάλυση αποτελεσματικότητας, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου mRNA COVID-19 στην πρόληψη της πρώτης εμφάνισης COVID-19 από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 91,1% (95% CI 88,8% έως 93,0%) σε συμμετέχοντες στον αξιολογήσιμο πληθυσμό αποτελεσματικότητας με ή χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2.

Επιπλέον, οι επικαιροποιημένες αναλύσεις αποτελεσματικότητας κατά υποομάδα έδειξαν παρόμοιες σημειακές εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας σε όλα τα φύλα, τις εθνοτικές ομάδες, τις γεωγραφικές

περιοχές και τους συμμετέχοντες με ιατρικές συννοσηρότητες και παχυσαρκία που συσχετίζονται με υψηλό κίνδυνο βαριάς COVID-19.

Αποτελεσματικότητα έναντι βαριάς COVID-19

Οι επικαιροποιημένες αναλύσεις αποτελεσματικότητας των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας υποστήριξαν το όφελος του εμβολίου mRNA COVID-19 στην πρόληψη βαριάς COVID-19.

Από τις 13 Μαρτίου 2021, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι βαριάς COVID-19 παρουσιάζεται μόνο για τους συμμετέχοντες με ή χωρίς προηγούμενη λοίμωξη SARS-CoV-2 (Πίνακας 4) καθώς ο αριθμός των περιπτώσεων COVID-19 στους συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενη λοίμωξη με SARS-CoV-2 ήταν ο ίδιος με εκείνων των συμμετεχόντων με ή χωρίς προηγούμενη λοίμωξη με SARS-CoV-2 τόσο στην ομάδα εμβολίου mRNA COVID-19 όσο και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 4: Αποτελεσματικότητα του εμβολίου – Πρώτη βαριά εμφάνιση COVID-19 σε συμμετέχοντες με ή χωρίς προηγούμενη λοίμωξη με SARS-CoV-2 με βάση τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA)* μετά τη Δόση 1 ή τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παρακολούθηση

	Εμβόλιο mRNA COVID-19 Περιπτώσεις n1^α Χρόνος επιτήρησης (n2^β)	Εικονικό φάρμακο Περιπτώσεις n1^α Χρόνος επιτήρησης (n2^β)	Αποτελεσματικότητα του εμβολίου % (95% CI)^γ
Μετά τη Δόση 1 ^δ	1 8,439 ^ε (22.505)	30 8,288 ^ε (22.435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 ημέρες μετά τη Δόση 2 ^{στ}	1 6,522 ^ε (21.649)	21 6,404 ^ε (21.730)	95,3 (70,9, 99,9)

Σημείωση: Οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις προσδιορίστηκαν μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR) και τουλάχιστον 1 σύμπτωμα συμβατό με COVID-19 (τα συμπτώματα περιλάμβαναν: πυρετό· νέο ή επιδεινούμενο βήχα· νέα ή επιδεινούμενη δύσπνοια· ρίγη· νέο ή επιδεινούμενο μυϊκό πόνο· νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης· πονόλαιμο· διάρροια· έμετο).

* Βαριά νόσηση από COVID-19 όπως ορίζεται από τον FDA είναι επιβεβαιωμένη COVID-19 και παρουσία τουλάχιστον 1 από τα ακόλουθα:

- Κλινικά σημεία σε ανάπαυση ενδεικτικά βαριάς συστηματικής νόσου (αναπνευστικός ρυθμός ≥ 30 αναπνοές ανά λεπτό, καρδιακός ρυθμός ≥ 125 παλμοί ανά λεπτό, κορεσμός οξυγόνου $\leq 93\%$ σε αέρα δωματίου στο επίπεδο της θάλασσας ή λόγος μερικής πίεσης αρτηριακού οξυγόνου προς κλασματικό εισπνεόμενο οξυγόνο < 300 mm Hg)·
- Αναπνευστική ανεπάρκεια [οριζόμενη ως ανάγκη για οξυγόνο υψηλής ροής, μη επεμβατικό αερισμό, μηχανικό αερισμό ή εξωσωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης (ECMO)]·
- Ενδείξεις καταπληξίας (συστολική πίεση του αίματος < 90 mm Hg, διαστολική πίεση του αίματος < 60 mm Hg, ή ανάγκη για αγγειοσυσπαστικά)·
- Σημαντική οξεία νεφρική, ηπατική ή νευρολογική δυσλειτουργία·
- Εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας·
- Θάνατος.

α. n1 = Αριθμός συμμετεχόντων που πληρούν τον ορισμό του καταληκτικού σημείου.

β. n2 = Αριθμός συμμετεχόντων με κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο.

γ. Το αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου συνάγεται με βάση τη μέθοδο Clorper-Pearson προσαρμοσμένη στον χρόνο επιτήρησης.

δ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση τον πληθυσμό όλης της διαθέσιμης αποτελεσματικότητας Δόσης 1 (τροποποιημένη πρόθεση θεραπείας), ο οποίος περιλάμβανε όλους τους τυχαιοποιημένους συμμετέχοντες που έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση της παρέμβασης της μελέτης.

ε. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωποέτη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι από τη Δόση 2 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

στ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση τον αξιολογήσιμο πληθυσμό αποτελεσματικότητας (7 ημέρες) που περιλάμβανε όλους τους κατάλληλους τυχαιοποιημένους συμμετέχοντες που λαμβάνουν όλη(ες) τη(τις)

- δόση(εις) της παρέμβασης της μελέτης όπως τυχαιοποιήθηκαν εντός του προκαθορισμένου παραθύρου, δεν έχουν άλλες σημαντικές αποκλίσεις από το πρωτόκολλο, όπως καθορίστηκε από τον κλινικό ιατρό.
- ζ. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωποέτη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας με κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

Αποτελεσματικότητα και ανοσογονικότητα σε εφήβους ηλικίας 12 έως 15 ετών – μετά από 2 δόσεις
 Σε μια ανάλυση της Μελέτης 2 σε εφήβους ηλικίας 12 έως 15 ετών χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης, δεν υπήρξαν περιπτώσεις σε 1.005 συμμετέχοντες που έλαβαν το εμβόλιο, ενώ υπήρξαν 16 περιπτώσεις σε 978 που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η εκτίμηση σημείου για την αποτελεσματικότητα είναι 100% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 75,3, 100,0). Σε συμμετέχοντες με ή χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης, υπήρξαν 0 περιπτώσεις στους 1.119 που έλαβαν εμβόλιο και 18 περιπτώσεις στους 1.110 συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυτό επίσης υποδεικνύει ότι η εκτίμηση σημείου για την αποτελεσματικότητα είναι 100% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 78,1, 100,0).

Στη Μελέτη 2, μια ανάλυση των εξουδερωτικών τίτλων SARS-CoV-2 στον 1 μήνα μετά τη Δόση 2 διενεργήθηκε σε ένα τυχαία επιλεγμένο υποσύνολο συμμετεχόντων οι οποίοι δεν είχαν ορολογικές ή ιολογικές ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης SARS-CoV-2 έως 1 μήνα μετά τη Δόση 2, συγκρίνοντας την απάντηση σε εφήβους ηλικίας 12 έως 15 ετών (n = 190) με συμμετέχοντες ηλικίας 16 έως 25 ετών (n = 170).

Ο λόγος των γεωμετρικών μέσων τίτλων (GMT) στην ηλικιακή ομάδα 12 έως 15 ετών ως προς την ηλικιακή ομάδα 16 έως 25 ετών ήταν 1,76, με αμφίπλευρο 95% CI 1,47 έως 2,10. Συνεπώς, το κριτήριο μη κατωτερότητας 1,5 εκπληρώθηκε, καθώς το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τον λόγο γεωμετρικών μέσων [GMR] ήταν >0,67.

Αποτελεσματικότητα και ανοσογονικότητα σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) – μετά από 2 δόσεις

Η Μελέτη 3 είναι μια μελέτη Φάσης 1/2/3 που αποτελείται από ένα ανοικτής επισήμανσης τμήμα εύρεσης δόσης εμβολίου (Φάση 1) και ένα πολυκεντρικό, πολυεθνικό, τυχαιοποιημένο, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο φυσιολογικό ορό, τυφλό ως προς τον εξεταστή τμήμα αποτελεσματικότητας (Φάση 2/3) στο οποίο εντάχθηκαν συμμετέχοντες ηλικίας 5 έως 11 ετών. Η πλειονότητα (94,4%) των τυχαιοποιημένων ληπτών του εμβολίου έλαβαν τη δεύτερη δόση 19 ημέρες έως 23 ημέρες μετά τη Δόση 1.

Τα περιγραφικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας του εμβολίου σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις COVID-19 ούτε στην ομάδα εμβολίου ούτε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε συμμετέχοντες με ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2.

Πίνακας 5: Αποτελεσματικότητα του εμβολίου – Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2: Χωρίς ενδείξεις λοίμωξης πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 – Φάση 2/3 – Παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών πληθυσμός αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας

Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2*			
	Εμβόλιο mRNA COVID-19 10 μg/δόση N^a=1.305 Περιπτώσεις n^{1β} Χρόνος επιτήρησης^γ (n^{2δ})	Εικονικό φάρμακο N^a=663 Περιπτώσεις n^{1β} Χρόνος επιτήρησης^γ (n^{2δ})	Αποτελεσματικότητα του εμβολίου % (95% CI)
Παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Σημείωση: Οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις προσδιορίστηκαν μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR) και τουλάχιστον 1 σύμπτωμα συμβατό με COVID-19 (τα συμπτώματα περιλάμβαναν: πυρετό· νέο ή επιδεινούμενο βήχα· νέα ή επιδεινούμενη δύσπνοια· ρίγη· νέο ή επιδεινούμενο μυϊκό πόνο· νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης· πονόλαιμο· διάρροια· έμετο).

* Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες οι οποίοι δεν είχαν ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 (δηλ., αρνητικοί για N-δεσμευτικό αντίσωμα [ορού] κατά την Επίσκεψη 1 και χωρίς ανίχνευση SARS-CoV-2 μέσω NAAT [ρινικό επίχρισμα] κατά τις Επίσκεψεις 1 και 2) και είχαν αρνητικό NAAT (ρινικό επίχρισμα) σε οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη επίσκεψη πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2.

α. N = Αριθμός συμμετεχόντων στην καθορισμένη ομάδα.

β. n1 = Αριθμός συμμετεχόντων που πληρούν τον ορισμό του καταληκτικού σημείου.

γ. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωποέτη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

δ. n2 = Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο.

Στη Μελέτη 3, μια ανάλυση των εξουδερωτικών τίτλων έναντι του SARS-CoV-2 στο 50% (NT50) 1 μήνα μετά τη Δόση 2 σε ένα τυχαία επιλεγμένο υποσύνολο συμμετεχόντων κατέδειξε αποτελεσματικότητα μέσω ανοσογεφύρωσης των ανοσολογικών απαντήσεων συγκρίνοντας παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) στο μέρος Φάσης 2/3 της Μελέτης 3 με συμμετέχοντες ηλικίας 16 έως 25 ετών στο μέρος Φάσης 2/3 της Μελέτης 2 οι οποίοι δεν είχαν ορολογικές ή ιολογικές ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 έως 1 μήνα μετά τη Δόση 2, πληρώντας τα προκαθορισμένα κριτήρια ανοσογεφύρωσης τόσο για τον λόγο γεωμετρικών μέσων (GMR) όσο και για τη διαφορά οροαπόκρισης, με την οροαπόκριση οριζόμενη ως επίτευξη τουλάχιστον 4-πλάσιας αύξησης των SARS-CoV-2 NT50 από την έναρξη (πριν από τη Δόση 1).

Ο GMR των SARS-CoV-2 NT50 1 μήνα μετά τη Δόση 2 σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) ως προς εκείνα των νεαρών ενηλίκων ηλικίας 16 έως 25 ετών ήταν 1,04 (αμφίπλευρο 95% CI: (0,93, 1,18)). Μεταξύ των συμμετεχόντων χωρίς προηγούμενες ενδείξεις λοίμωξης με SARS-CoV-2 έως 1 μήνα μετά τη Δόση 2, 99,2% των παιδιών ηλικίας 5 έως 11 ετών και 99,2% των συμμετεχόντων ηλικίας 16 έως 25 ετών είχαν οροαπόκριση στον 1 μήνα μετά τη Δόση 2. Η διαφορά στις αναλογίες των συμμετεχόντων που είχαν οροαπόκριση μεταξύ των 2 ηλικιακών ομάδων (παιδιά – νεαροί ενήλικες) ήταν 0,0% (αμφίπλευρο 95% CI: -2,0%, 2,2%). Αυτές οι πληροφορίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Σύνοψη του λόγου γεωμετρικών μέσων για εξουδετερωτικό τίτλο 50% και διαφοράς στα ποσοστά των συμμετεχόντων με οροαπόκριση – σύγκριση παιδιών ηλικίας 5 έως 11 ετών (Μελέτη 3) με συμμετέχοντες ηλικίας 16 έως 25 ετών (Μελέτη 2) – συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις λοίμωξης έως και 1 μήνα μετά τη Δόση 2 – υποσύνολο ανοσογεφύρωσης – Φάση 2/3 – πληθυσμός αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας

		Εμβόλιο mRNA COVID-19		5 έως 11 ετών/ 16 έως 25 ετών	
		10 µg/δόση 5 έως 11 ετών N ^a =264	30 µg/δόση 16 έως 25 ετών N ^a =253		
	Χρονικό σημείο ^β	GMT ^γ (95% CI ^δ)	GMT ^γ (95% CI ^δ)	GMR ^δ (95% CI ^δ)	Επίτευξη στόχου ανοσογεφύρωσης ^ε (N/O)
Γεωμετρικός μέσος εξουδετερωτικός τίτλος^{στ} 50% (GMT^γ)	1 μήνα μετά τη Δόση 2	1.197,6 (1.106,1, 1.296,6)	1.146,5 (1.045,5, 1.257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	N
	Χρονικό σημείο ^β	n ^ς (%) (95% CI ^η)	n ^ς (%) (95% CI ^η)	Διαφορά % ^θ (95% CI ^δ)	Επίτευξη στόχου ανοσογεφύρωσης ^{ια} (N/O)
Ποσοστό οροαποκρίσεων (%) για εξουδετερωτικό τίτλο 50%^{στ}	1 μήνα μετά τη Δόση 2	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	N

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, GMR = λόγος γεωμετρικών μέσων, GMT = γεωμετρικός μέσος τίτλος, LLOQ = κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης, NAAT = δοκιμασία ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, NT50 = εξουδετερωτικός τίτλος 50%, SARS-CoV-2 = κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2.

Σημείωση: Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες οι οποίοι δεν είχαν ορολογικές ή ιολογικές ενδείξεις (συλλογή δείγματος αίματος έως και 1 μήνα μετά τη Δόση 2) προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 (δηλ. αρνητικοί για N-δεσμευτικό αντίσωμα [ορού] κατά την επίσκεψη Δόσης 1 και 1 μήνα μετά τη Δόση 2, χωρίς ανίχνευση SARS-CoV-2 μέσω NAAT [ρινικό επίχρισμα] κατά τις επισκέψεις Δόσης 1 και Δόσης 2, και αρνητικό NAAT [ρινικό επίχρισμα] σε οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη επίσκεψη έως και 1 μήνα μετά τη συλλογή αίματος Δόσης 2) και δεν είχαν ιατρικό ιστορικό COVID-19.

Σημείωση: Η οροαπόκριση ορίζεται ως η επίτευξη αύξησης κατά ≥ 4 φορές από την έναρξη (πριν από τη Δόση 1). Εάν η μέτρηση κατά την έναρξη είναι κάτω από το LLOQ, ένα αποτέλεσμα δοκιμασίας μετά τον εμβολιασμό $\geq 4 \times$ LLOQ θεωρείται ως οροαπόκριση.

- N = Αριθμός συμμετεχόντων με έγκυρα και καθορισμένα αποτελέσματα δοκιμασίας πριν τον εμβολιασμό στον 1 μήνα μετά τη Δόση 2. Οι τιμές αυτές είναι επίσης οι παρονομαστές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς ποσοστών για τα ποσοστά οροαπόκρισης.
- Καθορισμένα από το πρωτόκολλο χρονικά σημεία για τη συλλογή δείγματος αίματος.
- Οι GMTs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση του λογαριθμικού μέσου των τίτλων και των αντίστοιχων CIs (με βάση την κατανομή t Student). Τα αποτελέσματα δοκιμασίας κάτω από το LLOQ ορίστηκαν σε $0,5 \times$ LLOQ.
- Οι GMRs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση της μέσης διαφοράς των λογαρίθμων των τίτλων (5 έως 11 ετών μείον 16 έως 25 ετών) και του αντίστοιχου CI (με βάση την κατανομή t Student).
- Ανοσογεφύρωση βάσει του GMT δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τον GMR είναι μεγαλύτερο από 0,67 και η σημειακή εκτίμηση του GMR είναι $\geq 0,8$.
- Τα SARS-CoV-2 NT50 προσδιορίστηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας μικροεξουδετέρωσης ιού mNeonGreen για τον SARS-CoV-2. Η δοκιμασία χρησιμοποιεί έναν φθορίζοντα ιό αναφοράς που προέρχεται από το στέλεχος USA_WA1/2020 και η εξουδετέρωση του ιού διαβάζεται σε

μονοστρώματα κυττάρων Vero. Η τιμή NT50 του δείγματος ορίζεται ως η αντίστροφη αραίωση ορού στην οποία εξουδετερώνεται το 50% του ιού.

- ζ. N = Αριθμός συμμετεχόντων με οροαπόκριση βάσει των NT50 1 μήνα μετά τη Δόση 2.
- η. Ακριβές αμφίπλευρο CI με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson.
- θ. Διαφορά στις αναλογίες, εκφρασμένη ως ποσοστό (5 έως 11 ετών μείον 16 έως 25 ετών).
- ι. Αμφίπλευρο CI, με βάση τη μέθοδο Miettinen και Nurminen για τη διαφορά στις αναλογίες, εκφρασμένο ως ποσοστό.
- ια. Ανοσογεφύρωση με βάση το ποσοστό οροαπόκρισης δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τη διαφορά οροαπόκρισης είναι μεγαλύτερο από -10,0%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Comirnaty στον παιδιατρικό πληθυσμό στην πρόληψη της COVID-19 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν εφαρμόζεται.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Γενική τοξικότητα

Οι αρουραίοι στους οποίους χορηγήθηκε ενδομυϊκά Comirnaty (οι οποίοι έλαβαν 3 πλήρεις ανθρώπινες δόσεις μία φορά την εβδομάδα, παράγοντας σχετικά υψηλότερα επίπεδα στους αρουραίους λόγω των διαφορών στο σωματικό βάρος) εμφάνισαν κάποιου βαθμού οίδημα και ερύθημα στη θέση ένεσης και αυξήσεις των λευκών αιμοσφαιρίων (συμπεριλαμβανομένων των βασεοφίλων και ηωσινοφίλων) που συνάδουν με φλεγμονώδη αντίδραση, καθώς και σχηματισμό κενотоπιών στα πυλαία ηπατοκύτταρα χωρίς ενδείξεις ηπατικής βλάβης. Όλες οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες.

Γονοτοξικότητα/Καρκινογένεση

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες γονοτοξικότητας ούτε καρκινογένεσης. Τα συστατικά του εμβολίου (λιπίδια και mRNA) δεν αναμένεται να έχουν γονοτοξικό δυναμικό.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη διερευνήθηκε σε αρουραίους σε μια συνδυασμένη μελέτη τοξικότητας στη γονιμότητα και την ανάπτυξη, όπου σε θηλυκούς αρουραίους χορηγήθηκε ενδομυϊκά Comirnaty πριν από το ζευγάρισμα και κατά τη διάρκεια της κύησης (λαμβάνοντας 4 πλήρεις ανθρώπινες δόσεις οι οποίες παράγουν σχετικά υψηλότερα επίπεδα στους αρουραίους λόγω των διαφορών στο σωματικό βάρος, σε διάστημα μεταξύ της ημέρας 21 πριν από το ζευγάρισμα και της ημέρας 20 της κύησης). Απαντήσεις εξουδετερωτικών αντισωμάτων SARS-CoV-2 ήταν παρούσες στα ζώα μητέρες από πριν το ζευγάρισμα έως το τέλος της μελέτης κατά την ημέρα 21

μετά τη γέννηση, καθώς και στα έμβρυα και στους απογόνους. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με το εμβόλιο επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών ζώων, στην κύηση ή στην ανάπτυξη των εμβρύων-κυνημάτων ή των απογόνων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για το Compatibility σχετικά με τη μεταφορά του εμβολίου διαμέσου του πλακούντα ή την απέκκριση στο γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

((4-υδροξυβουτυλο)αζανεδιυλο)δισ(εξάνιο-6,1-διυλο)δισ(2-εξυλοδεκανοϊκό) (ALC-0315)

2-[(πολυαιθυλενογλυκόλη)-2000]-N,N-διτετραδεκυλοακεταμίδιο (ALC-0159)

1,2-Διστεαροϋλ-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη (DSPC)

Χοληστερόλη

Τρομεταμόλη

Υδροχλωρική τρομεταμόλη

Σακχαρόζη

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Κατεψυγμένο φιαλίδιο

9 μήνες όταν φυλάσσεται στους -90°C έως -60°C .

Το εμβόλιο μπορεί να παραληφθεί κατεψυγμένο στους -90°C έως -60°C ή στους -25°C έως -15°C . Το κατεψυγμένο εμβόλιο μπορεί να φυλαχθεί είτε στους -90°C έως -60°C είτε στους 2°C έως 8°C κατά την παραλαβή.

Όταν φυλάσσεται κατεψυγμένο στους -90°C έως -60°C , οι συσκευασίες 10 φιαλιδίων του εμβολίου μπορούν να αποψυχθούν στους 2°C έως 8°C για 4 ώρες ή τα μεμονωμένα φιαλίδια μπορούν να αποψυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30°C) για 30 λεπτά.

Αποψυγμένο φιαλίδιο

10 εβδομάδες φύλαξη και μεταφορά στους 2°C έως 8°C εντός της διάρκειας ζωής 9 μηνών.

- Κατά τη μεταφορά του εμβολίου σε φύλαξη στους 2°C έως 8°C , η ενημερωμένη ημερομηνία λήξης πρέπει να γραφεί στο εξωτερικό κουτί και το εμβόλιο πρέπει να χρησιμοποιηθεί ή να απορριφθεί μέχρι την ενημερωμένη ημερομηνία λήξης. Η αρχική ημερομηνία λήξης πρέπει να διαγραφεί.
- Εάν το εμβόλιο παραληφθεί στους 2°C έως 8°C , πρέπει να φυλαχθεί στους 2°C έως 8°C . Η ημερομηνία λήξης στο εξωτερικό κουτί πρέπει να έχει ενημερωθεί ώστε να αντικατοπτρίζει την ημερομηνία λήξης σε ψύξη και η αρχική ημερομηνία λήξης πρέπει να έχει διαγραφεί.

Πριν από τη χρήση, τα μη ανοιγμένα φιαλίδια μπορούν να φυλαχθούν για έως 12 ώρες σε θερμοκρασίες μεταξύ 8°C και 30°C .

Ο χειρισμός των φιαλιδίων που έχουν αποψυχθεί μπορεί να γίνει σε συνθήκες φωτισμού του δωματίου.

Αφού αποψυχθεί, το εμβόλιο δεν πρέπει να καταψυχθεί εκ νέου.

Διαχείριση των αποκλίσεων της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της φύλαξης σε ψύξη

- Τα δεδομένα σταθερότητας υποδεικνύουν ότι το μη ανοιγμένο φιαλίδιο είναι σταθερό για έως 10 εβδομάδες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασίες από -2°C έως 2°C, και εντός της περιόδου φύλαξης 10 εβδομάδων μεταξύ 2°C και 8°C.
- Τα δεδομένα σταθερότητας υποδεικνύουν ότι το φιαλίδιο μπορεί να φυλάσσεται για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασίες 8°C έως 30°C, συμπεριλαμβανομένων έως και 12 ωρών μετά την πρώτη διάτρηση.

Αυτές οι πληροφορίες προορίζονται για την καθοδήγηση των επαγγελματιών υγείας μόνο σε περίπτωση προσωρινής απόκλισης της θερμοκρασίας.

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 12 ώρες στους 2°C έως 30°C, μετά την αραιώση με ενέσιμο διάλυμα 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου. Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και συνθήκες διατήρησης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην κατάψυξη στους -90°C έως -60°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Κατά τη διάρκεια της φύλαξης, ελαχιστοποιήστε την έκθεση στον φωτισμό του δωματίου και αποφύγετε την έκθεση σε άμεσο ηλιακό φως και υπεριώδη ακτινοβολία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την απόψυξη και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,3 ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς σε διαυγές φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων των 2 ml (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (συνθετικό βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και πορτοκαλί αποσπώμενο πλαστικό πώμα με σφράγιση αλουμινίου. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 δόσεις, βλ. παράγραφο 6.6.

Συσκευασίες: 10 φιαλίδια ή 195 φιαλίδια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χειρισμού

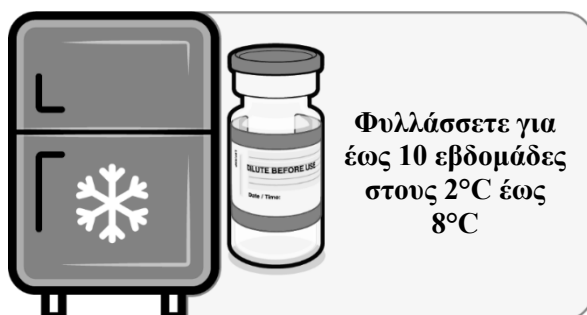
Το Comirnaty 10 μικρογραμμάρια/δόση πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής για τη διασφάλιση της στειρότητας της προετοιμασμένης διασποράς.

ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΔΟΣΗΣ ΤΟΥ COMIRNATY 10 ΜΙΚΡΟΓΡΑΜΜΑΡΙΑ/ΔΟΣΗ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ (ΠΑΙΔΙΑ 5 ΕΩΣ 11 ΕΤΩΝ)



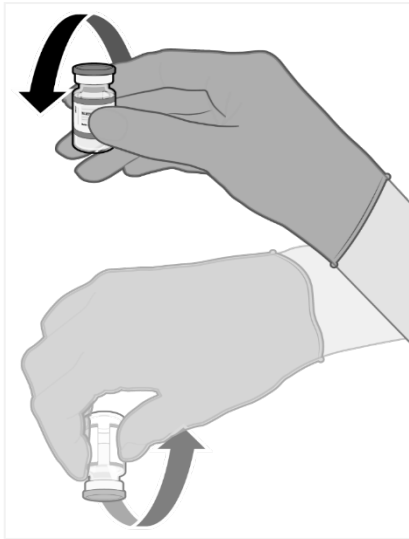
- Επαληθεύστε ότι το φιαλίδιο έχει πορτοκαλί πλαστικό πώμα.
- Εάν το φιαλίδιο έχει μοβ πλαστικό πώμα, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Comirnaty 30 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς.
- Εάν το φιαλίδιο έχει γκρι πλαστικό πώμα, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Comirnaty 30 μικρογραμμάρια/δόση ενέσιμη διασπορά.

ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ COMIRNATY 10 ΜΙΚΡΟΓΡΑΜΜΑΡΙΑ/ΔΟΣΗ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ (ΠΑΙΔΙΑ 5 ΕΩΣ 11 ΕΤΩΝ)



- Εάν το φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων φυλάσσεται κατεψυγμένο, πρέπει να αποψυχθεί πριν από τη χρήση. Τα κατεψυγμένα φιαλίδια πρέπει να μεταφέρονται σε περιβάλλον με θερμοκρασία 2°C έως 8°C για να αποψυχθούν, μια συσκευασία 10 φιαλιδίων μπορεί να χρειαστεί 4 ώρες για να αποψυχθεί. Διασφαλίστε ότι τα φιαλίδια είναι πλήρως αποψυγμένα πριν από τη χρήση.
- Κατά τη μεταφορά των φιαλιδίων σε φύλαξη στους 2°C έως 8°C, ενημερώστε την ημερομηνία λήξης στο κουτί.
- Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια μπορούν να φυλαχθούν για έως 10 εβδομάδες στους 2°C έως 8°C εντός της διάρκειας ζωής 9 μηνών.
- Εναλλακτικά, τα μεμονωμένα κατεψυγμένα φιαλίδια μπορούν να αποψυχθούν για 30 λεπτά σε θερμοκρασίες έως 30°C.
- Πριν τη χρήση, το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί για έως 12 ώρες σε θερμοκρασίες έως 30°C. Ο χειρισμός των φιαλιδίων που έχουν αποψυχθεί μπορεί να γίνει σε συνθήκες φωτισμού του δωματίου.

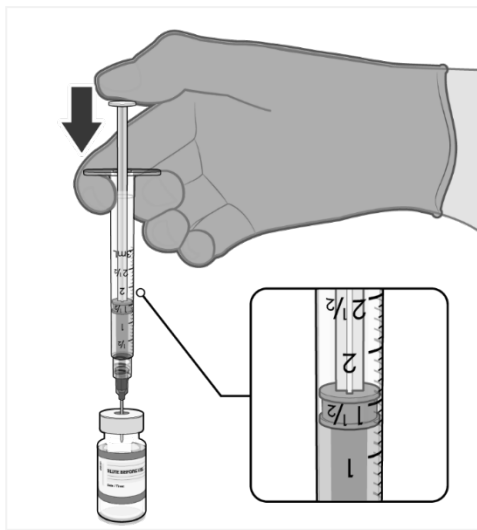
**ΑΝΑΜΕΙΞΗ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΑΙΩΣΗ ΤΟΥ COMIRNATY
10 ΜΙΚΡΟΓΡΑΜΜΑΡΙΑ/ΔΟΣΗ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ
ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ (ΠΑΙΔΙΑ 5 ΕΩΣ 11 ΕΤΩΝ)**



Ήπια × 10

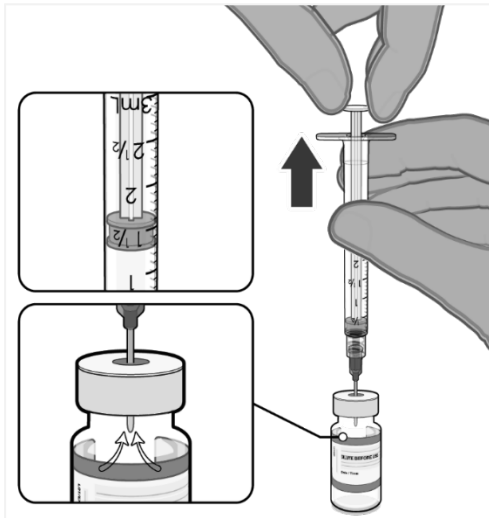
- Αφήστε το αποψυγμένο φιαλίδιο να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναστρέψτε το ήπια 10 φορές πριν από την αραιώση. Μην αναταράσσετε.
- Πριν από την αραιώση, η αποψυγμένη διασπορά μπορεί να περιέχει λευκά έως υπόλευκα αδιαφανή άμορφα σωματίδια.

**ΑΡΑΙΩΣΗ ΤΟΥ COMIRNATY 10 ΜΙΚΡΟΓΡΑΜΜΑΡΙΑ/ΔΟΣΗ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ
ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ (ΠΑΙΔΙΑ 5 ΕΩΣ 11 ΕΤΩΝ)**



1,3 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%

- Το αποψυγμένο εμβόλιο πρέπει να αραιωθεί στο αρχικό του φιαλίδιο με 1,3 ml ενέσιμου διαλύματος 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου, χρησιμοποιώντας βελόνα 21 gauge ή λεπτότερη και άσηπτες τεχνικές.



Τραβήξτε προς τα πίσω το έμβολο στα 1,3 ml για να αφαιρέσετε τον αέρα από το φιαλίδιο.

- Εξισορροπήστε την πίεση του φιαλιδίου πριν αφαιρέσετε τη βελόνα από το πόμα εισχώρησης του φιαλιδίου, αναρροφώντας 1,3 ml αέρα μέσα στην κενή σύριγγα αραιωτικού.



Ήπια × 10

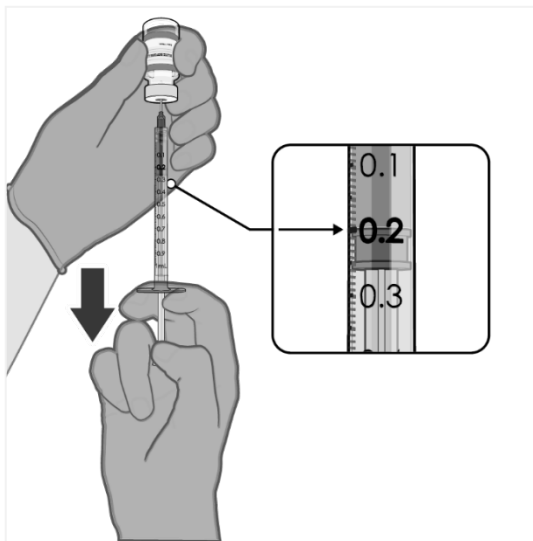
- Αναστρέψτε ήπια την αραιωμένη διασπορά 10 φορές. Μην αναταράσσετε.
- Το αραιωμένο εμβόλιο θα πρέπει να παρουσιάζεται ως λευκή έως υπόλευκη διασπορά χωρίς ορατή σωματιδιακή ύλη. Μην χρησιμοποιήσετε το αραιωμένο εμβόλιο σε περίπτωση παρουσίας σωματιδιακής ύλης ή αποχρωματισμού.



**Καταγράψτε την κατάλληλη ημερομηνία και ώρα.
Χρησιμοποιήστε εντός 12 ωρών μετά την αραίωση.**

- Τα αραιωμένα φιαλίδια θα πρέπει να επισημανθούν με την κατάλληλη ημερομηνία και ώρα.
- Μετά την αραίωση, φυλάσσετε στους 2°C έως 30°C και χρησιμοποιήστε εντός 12 ωρών.
- Μην καταψύχετε ή αναταράσσετε την αραιωμένη διασπορά. Εάν έχει ψυχθεί, αφήστε την αραιωμένη διασπορά να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

**ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΔΟΣΕΩΝ 0,2 ml ΤΟΥ COMIRNATY
10 ΜΙΚΡΟΓΡΑΜΜΑΡΙΑ/ΔΟΣΗ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ
ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ (ΠΑΙΔΙΑ 5 ΕΩΣ 11 ΕΤΩΝ)**



0,2 ml αραιωμένου εμβολίου

- Μετά την αραιώση, το φιαλίδιο περιέχει 2,6 ml από τα οποία μπορούν να εξαχθούν 10 δόσεις των 0,2 ml.
- Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, καθαρίστε το πάμα εισχώρησης του φιαλιδίου με αντισηπτικό μάκτρο μίας χρήσης.
- Αναρροφήστε 0,2 ml Comirnaty για παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται σύριγγες ή/και βελόνες χαμηλού νεκρού όγκου για την εξαγωγή 10 δόσεων από ένα μεμονωμένο φιαλίδιο. Ο συνδυασμός σύριγγας και βελόνας χαμηλού νεκρού όγκου δεν πρέπει να έχει νεκρό όγκο μεγαλύτερο από 35 μικρόλιτρα.

Εάν χρησιμοποιηθούν τυπικές σύριγγες και βελόνες, ενδέχεται να μην υπάρχει επαρκής όγκος για την εξαγωγή δέκα δόσεων από ένα μεμονωμένο φιαλίδιο.

- Κάθε δόση πρέπει να περιέχει 0,2 ml εμβολίου.
- Εάν η ποσότητα εμβολίου που απομένει στο φιαλίδιο δεν μπορεί να παρέχει μια πλήρη δόση 0,2 ml, απορρίψτε το φιαλίδιο και οποιονδήποτε περίσσιο όγκο.
- Απορρίψτε κάθε ποσότητα αχρησιμοποίητου εμβολίου εντός 12 ωρών μετά την αραιώση.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Γερμανία
Τηλέφωνο: +49 6131 9084-0
Φαξ: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1528/004

EU/1/20/1528/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Δεκεμβρίου 2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.