

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose da diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (0,45 mL) contiene 6 dosi da 0,3 mL dopo la diluizione, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di tozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

Tozinameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

Il vaccino si presenta come una dispersione congelata di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Comirnaty viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty per via intramuscolare almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni. La decisione in merito alle tempistiche e ai destinatari della terza dose di Comirnaty deve essere presa sulla base dei dati

disponibili sull'efficacia del vaccino, tenendo in considerazione la limitata disponibilità di dati relativi alla sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori per completare il ciclo primario di vaccinazione o la dose di richiamo (terza dose) non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty devono ricevere una seconda dose di Comirnaty per completare il ciclo primario di vaccinazione e per eventuali dosi aggiuntive. Le dosi di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile dopo diluizione e Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile sono considerate intercambiabili.

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni

È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

È disponibile una formulazione pediatrica per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età). Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni. La sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 65 anni si basano sui dati relativi alla sicurezza e all'immunogenicità negli adulti di età compresa fra 18 e 55 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la diluizione, i flaconcini di Comirnaty contengono 6 dosi da 0,3 mL di vaccino. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:

- ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali nella stessa siringa.

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni relative allo scongelamento, alla manipolazione e allo smaltimento del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati casi di anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medici adeguati nel caso di comparsa di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi alla prima dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Le persone vaccinate (inclusi genitori o coloro che prestano assistenza) devono essere istruite a rivolgersi immediatamente al medico qualora dopo la vaccinazione sviluppino sintomi indicativi di miocardite o pericardite, quali dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o specialisti per diagnosticare e trattare tale affezione.

Il rischio di miocardite in seguito a una terza dose di Comirnaty non è ancora stato caratterizzato.

Reazioni correlate all'ansia

In associazione alla procedura di vaccinazione stessa possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress (ad es. capogiro, palpitazioni, aumenti della frequenza cardiaca, alterazioni della pressione arteriosa, sensazioni di formicolio, sudorazione). Le reazioni correlate allo stress sono temporanee e si risolvono spontaneamente. Ai soggetti deve essere raccomandato di segnalare eventuali sintomi all'operatore addetto alla vaccinazione, perché possa valutarli. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto severo o da un'infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per tutte le iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (ad es. emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Comirnaty potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

La raccomandazione di considerare una terza dose in soggetti severamente immunocompromessi si basa su un'evidenza sierologica limitata ricavata da una serie di casi in letteratura sulla gestione clinica di pazienti con immunocompromissione iatrogena in seguito a trapianto di organo solido (vedere paragrafo 4.2).

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota; sono tuttora in corso studi clinici volti a stabilirla.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino.

Eccipienti

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza potassio'.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Comirnaty durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici sono superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Comirnaty sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Comirnaty non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty è stata valutata in soggetti di età pari o superiore a 12 anni nel corso di 2 studi clinici che hanno coinvolto 23.205 partecipanti (di cui 22.074 di età pari o superiore a 16 anni e 1.131 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni) i quali hanno ricevuto almeno una dose di Comirnaty.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni.

Inoltre, 306 soggetti già arruolati, di età compresa fra 18 e 55 anni, partecipanti alla fase 3, hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (terza dose) si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi.

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nello Studio 2, un totale di 22.026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty, mentre un totale di 22.021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20.519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25.651 (58,2%) partecipanti (13.031 trattati con Comirnaty e 12.620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15.111 partecipanti (7.704 trattati con Comirnaty e 7.407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10.540 partecipanti (5.327 trattati con Comirnaty e 5.213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

Le reazioni avverse più frequenti nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>50%), mialgia (>40%), brividi (>30%), artralgia (>20%), piressia e tumefazione in sede di iniezione (>10%). Tali reazioni sono state generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione. Una frequenza leggermente inferiore di reazioni di reattogenicità è stata associata ad un'età maggiore.

Il profilo di sicurezza in 545 soggetti di età pari o superiore a 16 anni che hanno ricevuto Comirnaty, risultati positivi al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2, basata sui dati raccolti fino alla data limite del 13 marzo 2021, 2.260 adolescenti (1.131 trattati con Comirnaty e 1.129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1.308 adolescenti (660 trattati con Comirnaty e 648 trattati con placebo) sono stati seguiti per almeno 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose di Comirnaty. La valutazione della sicurezza dello Studio 2 è tuttora in corso.

Le reazioni avverse più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>90%), stanchezza e cefalea (>70%), mialgia e brividi (>40%), artralgia e piressia (>20%).

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo (terza dose)

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo originale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose.

Le reazioni avverse più frequenti nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>40%), mialgia (>30%), brividi e artralgia (>20%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza:

molto comune ($\geq 1/10$),

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

molto raro ($< 1/10.000$),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia ^a			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto			
Disturbi psichiatrici			Insomnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Letargia	Paralisi facciale periferica acuta ^c		
Patologie cardiache					Miocardite ^d , pericardite ^d	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^d	Nausea, vomito ^d				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, sudorazioni notturne			Eritema multiforme ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto ^e			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia ^f , tumefazione in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione	Astenia, malessere, prurito in sede di iniezione			Tumefazione e estesa dell'arto vaccinato ^d , gonfiore del viso ^g

- È stata osservata una frequenza maggiore di linfadenopatia (5,2% vs 0,4%) nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
- Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'Raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti ricevuti il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite

L'aumento del rischio di miocardite dopo la vaccinazione con Comirnaty è maggiore nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.4).

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95 % 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,57 casi in più (IC al 95 % 0,39-0,75) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi al sovradosaggio sono stati ricavati da 52 partecipanti inclusi nello studio clinico che avevano ricevuto 58 microgrammi di Comirnaty a causa di un errore di diluizione. Nei soggetti vaccinati non è stato osservato alcun incremento della reattogenicità o delle reazioni avverse.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e l'eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

L'RNA messaggero modificato a livello dei nucleosidi presente in Comirnaty (tozinameran) è formulato in nanoparticelle lipidiche, per consentire il rilascio dell'RNA non replicante all'interno delle cellule ospiti e dirigere l'espressione transitoria dell'antigene S di SARS-CoV-2. L'mRNA codifica per una proteina S intera ancorata alla membrana, con due mutazioni puntiformi a livello dell'elica centrale. La mutazione di questi due aminoacidi in prolina stabilizza la proteina S in conformazione di prefusione, antigenicamente preferenziale. Il vaccino induce sia una risposta anticorpale neutralizzante che una risposta immunitaria cellulo-mediata verso l'antigene delle proteine spike (S), che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Efficacia

Lo Studio 2 è uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 1/2/3 per la determinazione della dose, la selezione di un potenziale vaccino e la valutazione dell'efficacia, condotto su soggetti di età pari o superiore a 12 anni. La randomizzazione è stata stratificata per fasce d'età: da 12 a 15 anni, da 16 a 55 anni, o da 56 anni in poi, con almeno il 40% dei partecipanti nella fascia d'età ≥ 56 anni. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti immunocompromessi e quelli con pregressa diagnosi clinica o microbiologica di COVID-19. Sono stati inclusi i soggetti con malattia stabile preesistente (definita come malattia che non avesse richiesto una modifica sostanziale della terapia né il ricovero in ospedale a causa di un peggioramento della malattia nelle 6 settimane precedenti l'arruolamento), e quelli con infezione nota e stabile da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'epatite B (HBV).

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto

osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36.621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18.242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18.379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1.616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2.214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2.222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N^a = 18.198 Casi n^{1b} Durata della sorveglianza^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18.325 Casi n^{1b} Durata della sorveglianza^c (n^{2d})	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)^e
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19. [*Definizione di "caso": (presenza di almeno un sintomo tra i seguenti) febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore

muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito].

- * Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.
- a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

L'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 89,6% e 97,6%) nei soggetti di età ≥ 16 anni con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie e fra partecipanti con comorbilità associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Sono state condotte analisi di efficacia aggiornate con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, equivalenti a un massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2* entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni) durante il periodo di follow-up controllato verso placebo

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N ^a = 20.998 Casi n1 ^b Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21.096 Casi n1 ^b Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95% ^e)
Tutti i partecipanti ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo

compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

Nell'analisi di efficacia aggiornata, l'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 91,1% (IC al 95% compreso fra 88,8% e 93,0%) nei partecipanti appartenenti alla popolazione valutabile ai fini dell'efficacia con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi di efficacia aggiornate per sottogruppi hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie, aree geografiche, e fra partecipanti con comorbidità e obesità, associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

Le analisi di efficacia aggiornate degli endpoint secondari di efficacia supportavano il beneficio del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione di COVID-19 severa.

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 4), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 4. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	Placebo Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%^c)
Dopo la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22.505)	30 8,288 ^e (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21.649)	21 6,404 ^g (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro

affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* La malattia da COVID-19 severa è definita dalla FDA come COVID-19 confermata, unitamente alla presenza di almeno uno dei seguenti fattori:

- segni clinici a riposo indicativi di una severa malattia sistemica (frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, saturazione di ossigeno $\leq 93\%$ in aria ambiente e a livello del mare, o un rapporto fra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e frazione inspirata di ossigeno < 300 mmHg);
 - insufficienza respiratoria [definita come necessità di ricorrere a ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)];
 - evidenza di shock (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg, pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg o che richieda l'uso di farmaci vasopressori);
 - disfunzione renale, epatica o neurologica acuta significativa;
 - ricovero in terapia intensiva;
 - decesso.
- a. n_1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
 - b. n_2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
 - c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
 - d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
 - e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
 - f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
 - g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1.005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1.119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1.110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

Nello Studio 2 è stata condotta un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 in un sottogruppo di partecipanti, selezionati in modo casuale, che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, per confrontare la risposta negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni ($n = 190$) e quella nei partecipanti di età compresa fra 16 e 25 anni ($n = 170$).

Il rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) fra la fascia di età compresa fra 12 e 15 anni e la fascia di età compresa fra 16 e 25 anni è risultato pari a 1,76, con un IC al 95% a 2 code compreso fra 1,47 e 2,10. Pertanto, il criterio di non inferiorità fissato a 1,5 volte è risultato soddisfatto, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto della media geometrica (GMR) è risultato $> 0,67$.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo (terza dose)

L'efficacia di una dose di richiamo di Comirnaty si basava sulla misurazione del titolo degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) (USA_WA1/2020). Nello Studio 2, le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario in soggetti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 entro 1 mese dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo hanno dimostrato la non inferiorità sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta. La sierorisposta in un partecipante era definita come il raggiungimento di un aumento ≥ 4 volte del valore di NT50 rispetto al basale (prima del ciclo primario). Queste analisi sono riassunte nella Tabella 5.

Tabella 5. Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – confronto in termini di GMT e tasso di sierorisposta fra 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo e 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario – partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la dose di richiamo* – popolazione sottoposta a somministrazione della dose di richiamo, valutabile ai fini dell'immunogenicità[±]

	N	1 mese dopo la dose di richiamo (IC al 95%)	1 mese dopo il ciclo primario (IC al 95%)	1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo il ciclo primario (IC al 97,5%)	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo di neutralizzazione al 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)	S ^d
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo di neutralizzazione al 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)	S ⁱ

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = titolo geometrico medio; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa; S/N = sì/no.

[†] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2 mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro 1 mese dopo la somministrazione di una dose di richiamo di Comirnaty) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale]), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo.

[±] Tutti i partecipanti eleggibili che avevano ricevuto 2 dosi di Comirnaty come da randomizzazione iniziale, con somministrazione della seconda dose all'interno della finestra temporale predefinita (entro 19-42 giorni dopo la dose 1), che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty, che in seguito alla dose di richiamo avevano almeno 1 risultato valido e confermato di un test di immunogenicità condotto tramite prelievo di sangue all'interno di una finestra temporale adeguata (entro 28-42 giorni dopo la dose di richiamo), e che non presentavano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.

a. n = numero di partecipanti con risultati del saggio validi e confermati in corrispondenza di entrambi i punti temporali di campionamento all'interno della finestra temporale specificata.

b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a $0,5 \times \text{LLOQ}$.

-
- c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 97,5% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
 - d. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per il GMR è $>0,67$ e la stima puntuale del GMR è $\geq 0,80$.
 - e. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato al basale, 1 mese dopo la seconda dose e 1 mese dopo la dose di richiamo all'interno della finestra temporale specificata. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali.
 - f. Numero di partecipanti con sierorisposta per il determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
 - g. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale (1 mese dopo la dose di richiamo/1 mese dopo la dose 2).
 - h. IC a 2 code di Wald corretto per la differenza fra le percentuali, espresso come valore percentuale.
 - i. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per la differenza percentuale è $>-10\%$.
-

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Comirnaty nella popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità generale

I ratti che avevano ricevuto Comirnaty per via intramuscolare (3 dosi complete destinate all'uomo somministrate una volta a settimana, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo) hanno mostrato edema ed eritema in sede di iniezione, e un incremento dei leucociti (inclusi basofili ed eosinofili) compatibile con una risposta infiammatoria, unitamente a una vacuolizzazione degli epatociti della vena porta, senza evidenza di danno epatico. Tutti gli effetti sono risultati reversibili.

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi di genotossicità o sul potenziale cancerogeno. Si ritiene che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) non presentino alcun potenziale genotossico.

Tossicità della riproduzione

La valutazione della tossicità della riproduzione e dello sviluppo è stata condotta nei ratti nel corso di uno studio combinato di fertilità e tossicità dello sviluppo, durante il quale femmine di ratto hanno ricevuto Comirnaty per via intramuscolare prima dell'accoppiamento e durante la gestazione (4 dosi complete destinate all'uomo, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo, somministrate dal giorno 21 precedente all'accoppiamento fino al

giorno 20 della gestazione). Sono state osservate risposte anticorpali neutralizzanti verso SARS-CoV-2 nelle madri animali da prima dell'accoppiamento al termine dello studio al giorno 21 dopo la nascita, così come nei feti e nella prole. Non si sono verificati effetti correlati al vaccino in termini di fertilità nelle femmine, gravidanza, sviluppo embrionale/fetale o sviluppo della prole. Non sono disponibili dati su Comirnaty relativi al trasferimento placentare o all'escrezione nel latte materno del vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC)

Colesterolo

Potassio cloruro

Potassio diidrogeno fosfato

Sodio cloruro

Fosfato disodico diidrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

9 mesi se conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati e trasportati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 2 settimane, e possono essere nuovamente riportati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 195 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 3 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcino scongelato

1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 9 mesi.

Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche dopo l'estrazione dal congelatore

I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino chiuso rimane stabile per un massimo di:

- 24 ore se conservato a temperature comprese tra -3 °C e 2 °C
- 4 ore in totale se conservato a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C; questo intervallo di tempo comprende anche le 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C indicate sopra.

Queste informazioni servono a fornire una guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

Trasferimenti di flaconcini congelati conservati a temperatura ultra-bassa (<-60 °C)

- Una volta estratti dal congelatore a temperatura ultra-bassa (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 5 minuti.
- Una volta estratti dal congelatore a temperatura ultra-bassa (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 3 minuti.
- Dopo essere stati nuovamente trasferiti in congelatore in seguito all'esposizione a temperature non superiori a 25 °C, i vassoi di flaconcini devono rimanere in congelatore per almeno 2 ore prima che sia possibile estrarli nuovamente.

Trasferimenti di flaconcini congelati conservati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C

- Una volta estratti dal congelatore (a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 3 minuti.
- Una volta estratti dal congelatore (a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 1 minuto.

Quando un flaconcino viene rimosso dal vassoio, deve essere scongelato per l'uso.

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso, anche durante il trasporto, è stata dimostrata per 6 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,45 mL di concentrato in flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica viola con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 6 dosi (vedere paragrafo 6.6).

Confezione da 195 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

**VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



**Capsula di
chiusura viola**

- Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica viola.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

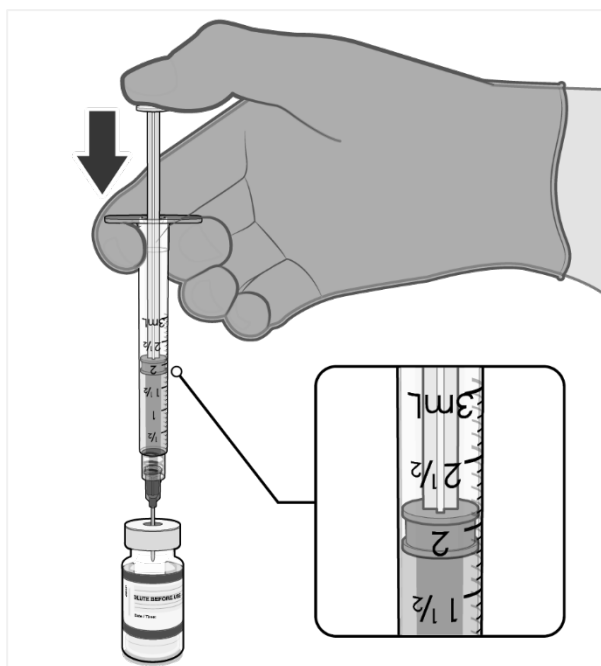
**SCONGELAMENTO PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



**Non più di 2 ore a
temperatura
ambiente
(fino a 30 °C)**

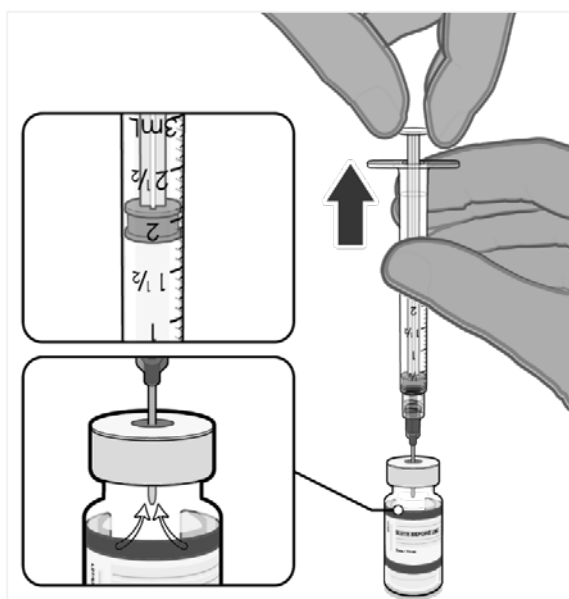
- Il flaconcino multidose viene conservato in congelatore e deve essere scongelato prima della diluizione. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 3 ore per scongelare una confezione da 195 flaconcini. In alternativa, è possibile scongelare i flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C per l'uso immediato.
- Il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 9 mesi. Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore.
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente. Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.
- Capovolgere delicatamente il flaconcino per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

DILUIZIONE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)



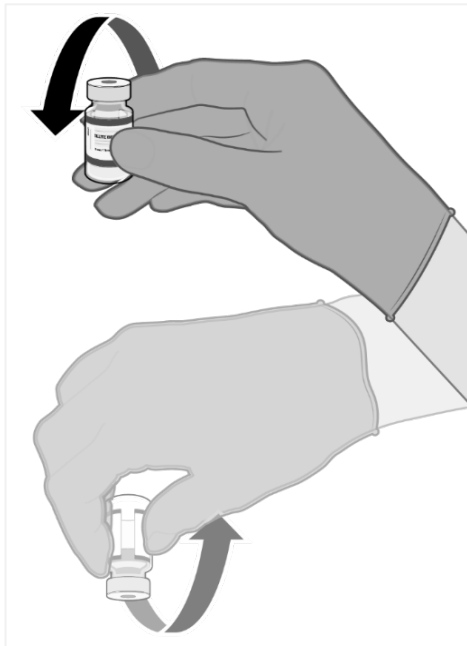
1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.



Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,8 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino.

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,8 mL di aria nella siringa del solvente vuota.



Delicatamente per 10 volte

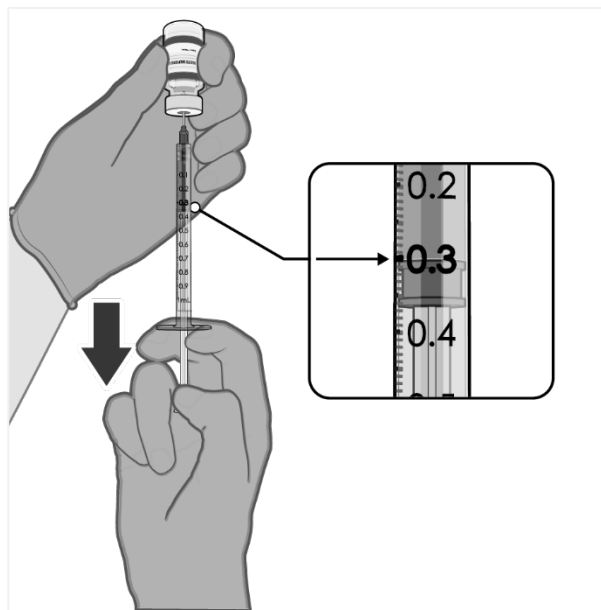
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.



**Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita.
Utilizzare entro 6 ore dalla diluizione.**

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (6 ore dalla diluizione).
- Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 6 ore, comprensive dell'eventuale tempo di trasporto.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



0,3 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,25 mL, dai quali è possibile estrarre 6 dosi da 0,3 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty.

Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 6 ore dalla diluizione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1528/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020

Data del rinnovo più recente: 3 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose. Non diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (2,25 mL) contiene 6 dosi da 0,3 mL, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di tozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

Tozinameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile.

Il vaccino si presenta come una dispersione congelata di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Comirnaty viene somministrato per via intramuscolare come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty per via intramuscolare almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni. La decisione in merito alle tempistiche e ai destinatari della terza dose di Comirnaty deve essere presa sulla base dei dati

disponibili sull'efficacia del vaccino, tenendo in considerazione la limitata disponibilità di dati relativi alla sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori per completare il ciclo primario di vaccinazione o la dose di richiamo (terza dose) non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty devono ricevere una seconda dose di Comirnaty per completare il ciclo primario di vaccinazione e per eventuali dosi aggiuntive. Le dosi di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile dopo diluizione e Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile sono considerate intercambiabili.

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni

È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

È disponibile una formulazione pediatrica per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età). Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni. La sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 65 anni si basano sui dati relativi alla sicurezza e all'immunogenicità negli adulti di età compresa fra 18 e 55 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare (vedere paragrafo 6.6). Non diluire prima dell'uso.

I flaconcini di Comirnaty contengono 6 dosi da 0,3 mL di vaccino. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:

- ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali nella stessa siringa.

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni relative allo scongelamento, alla manipolazione e allo smaltimento del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati casi di anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medici adeguati nel caso di comparsa di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi alla prima dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Le persone vaccinate (inclusi genitori o coloro che prestano assistenza) devono essere istruite a rivolgersi immediatamente al medico qualora dopo la vaccinazione sviluppino sintomi indicativi di miocardite o pericardite, quali dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o specialisti per diagnosticare e trattare tale affezione.

Il rischio di miocardite in seguito a una terza dose di Comirnaty non è ancora stato caratterizzato.

Reazioni correlate all'ansia

In associazione alla procedura di vaccinazione stessa possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress (ad es. capogiro, palpitazioni, aumenti della frequenza cardiaca, alterazioni della pressione arteriosa, sensazioni di formicolio, sudorazione). Le reazioni correlate allo stress sono temporanee e si risolvono spontaneamente. Ai soggetti deve essere raccomandato di segnalare eventuali sintomi all'operatore addetto alla vaccinazione, perché possa valutarli. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto severo o da un'infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per tutte le iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (ad es. emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Comirnaty potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

La raccomandazione di considerare una terza dose in soggetti severamente immunocompromessi si basa su un'evidenza sierologica limitata ricavata da una serie di casi in letteratura sulla gestione clinica di pazienti con immunocompromissione iatrogena in seguito a trapianto di organo solido (vedere paragrafo 4.2).

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota; sono tuttora in corso studi clinici volti a stabilirla.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Comirnaty durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici sono superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Comirnaty sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Comirnaty non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty è stata valutata in soggetti di età pari o superiore a 12 anni nel corso di 2 studi clinici che hanno coinvolto 23.205 partecipanti (di cui 22.074 di età pari o superiore a 16 anni e

1.131 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni) i quali hanno ricevuto almeno una dose di Comirnaty.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni.

Inoltre, 306 soggetti già arruolati, di età compresa fra 18 e 55 anni, partecipanti alla fase 3, hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (terza dose) si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi.

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nello Studio 2, un totale di 22.026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty, mentre un totale di 22.021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20.519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25.651 (58,2%) partecipanti (13.031 trattati con Comirnaty e 12.620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15.111 partecipanti (7.704 trattati con Comirnaty e 7.407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10.540 partecipanti (5.327 trattati con Comirnaty e 5.213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

Le reazioni avverse più frequenti nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>50%), mialgia (>40%), brividi (>30%), artralgia (>20%), piressia e tumefazione in sede di iniezione (>10%). Tali reazioni sono state generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione. Una frequenza leggermente inferiore di reazioni di reattogenicità è stata associata ad un'età maggiore.

Il profilo di sicurezza in 545 soggetti di età pari o superiore a 16 anni che hanno ricevuto Comirnaty, risultati positivi al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2, basata sui dati raccolti fino alla data limite del 13 marzo 2021, 2.260 adolescenti (1.131 trattati con Comirnaty e 1.129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1.308 adolescenti (660 trattati con Comirnaty e 648 trattati con placebo) sono stati seguiti per almeno 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose di Comirnaty. La valutazione della sicurezza dello Studio 2 è tuttora in corso.

Le reazioni avverse più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>90%), stanchezza e cefalea (>70%), mialgia e brividi (>40%), artralgia e piressia (>20%).

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo (terza dose)

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo originale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose.

Le reazioni avverse più frequenti nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>40%), mialgia (>30%), brividi e artralgia (>20%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza:

molto comune ($\geq 1/10$),
 comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
 raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
 molto raro ($< 1/10.000$),
 non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia ^a			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto			
Disturbi psichiatrici			Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Letargia	Paralisi facciale periferica acuta ^c		
Patologie cardiache					Miocardite ^d , pericardite ^d	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^d	Nausea, vomito ^d				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, sudorazioni notturne			Eritema multiforme ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto ^e			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piresia ^f , tumefazione in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione	Astenia, malessere, prurito in sede di iniezione			Tumefazione estesa dell'arto vaccinato ^d , gonfiore del viso ^g

- È stata osservata una frequenza maggiore di linfadenopatia (5,2% vs 0,4%) nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
- Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'Raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piresia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite

L'aumento del rischio di miocardite dopo la vaccinazione con Comirnaty è maggiore nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.4).

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95 % 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,57 casi in più (IC al 95 % 0,39-0,75) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi al sovradosaggio sono stati ricavati da 52 partecipanti inclusi nello studio clinico che avevano ricevuto 58 microgrammi di Comirnaty a causa di un errore di diluizione. Nei soggetti vaccinati non è stato osservato alcun incremento della reattogenicità o delle reazioni avverse.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e l'eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

L'RNA messaggero modificato a livello dei nucleosidi presente in Comirnaty (tozinameran) è formulato in nanoparticelle lipidiche, per consentire il rilascio dell'RNA non replicante all'interno delle cellule ospiti e dirigere l'espressione transitoria dell'antigene S di SARS-CoV-2. L'mRNA codifica per una proteina S intera ancorata alla membrana, con due mutazioni puntiformi a livello dell'elica centrale. La mutazione di questi due aminoacidi in prolina stabilizza la proteina S in conformazione di prefusione, antigenicamente preferenziale. Il vaccino induce sia una risposta anticorpale neutralizzante che una risposta immunitaria cellulo-mediata verso l'antigene delle proteine spike (S), che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Efficacia

Lo Studio 2 è uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 1/2/3 per la determinazione della dose, la selezione di un potenziale vaccino e la valutazione dell'efficacia, condotto su soggetti di età pari o superiore a 12 anni. La randomizzazione è stata stratificata per fasce d'età: da 12 a 15 anni, da 16 a 55 anni, o da 56 anni in poi, con almeno il 40% dei partecipanti nella fascia d'età ≥ 56 anni. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti immunocompromessi e quelli con pregressa diagnosi clinica o microbiologica di COVID-19. Sono stati inclusi i soggetti con malattia stabile preesistente (definita come malattia che non avesse richiesto una modifica sostanziale della terapia né il ricovero in ospedale a causa di un peggioramento della malattia nelle 6 settimane precedenti l'arruolamento), e quelli con infezione nota e stabile da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'epatite B (HBV).

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36.621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18.242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18.379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1.616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2.214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2.222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbidità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N^a = 18.198 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)^e
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19. [*Definizione di "caso": (presenza di almeno un sintomo tra i seguenti) febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito].

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

L'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 89,6% e 97,6%) nei soggetti di età ≥ 16 anni con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie e fra partecipanti con comorbilità associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Sono state condotte analisi di efficacia aggiornate con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, equivalenti a un massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2* entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni) durante il periodo di follow-up controllato verso placebo

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N ^a = 20.998 Casi n ^{1b} Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21.096 Casi n ^{1b} Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95% ^e)
Tutti i partecipanti ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

Nell'analisi di efficacia aggiornata, l'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 91,1% (IC al 95% compreso fra 88,8% e 93,0%) nei partecipanti appartenenti alla popolazione valutabile ai fini dell'efficacia con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi di efficacia aggiornate per sottogruppi hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie, aree geografiche, e fra partecipanti con comorbidità e obesità, associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

Le analisi di efficacia aggiornate degli endpoint secondari di efficacia supportavano il beneficio del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione di COVID-19 severa.

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 4), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 4. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	Placebo Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%^c)
Dopo la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22.505)	30 8,288 ^e (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21.649)	21 6,404 ^g (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* La malattia da COVID-19 severa è definita dalla FDA come COVID-19 confermata, unitamente alla presenza di almeno uno dei seguenti fattori:

- segni clinici a riposo indicativi di una severa malattia sistemica (frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, saturazione di ossigeno $\leq 93\%$ in aria ambiente e a livello del mare, o un rapporto fra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e frazione inspirata di ossigeno < 300 mmHg);
- insufficienza respiratoria [definita come necessità di ricorrere a ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)];
- evidenza di shock (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg, pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg o che richieda l'uso di farmaci vasopressori);
- disfunzione renale, epatica o neurologica acuta significativa;
- ricovero in terapia intensiva;
- decesso.

a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

- c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
- e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
- g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1.005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1.119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1.110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

Nello Studio 2 è stata condotta un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 in un sottogruppo di partecipanti, selezionati in modo casuale, che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, per confrontare la risposta negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (n = 190) e quella nei partecipanti di età compresa fra 16 e 25 anni (n = 170).

Il rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) fra la fascia di età compresa fra 12 e 15 anni e la fascia di età compresa fra 16 e 25 anni è risultato pari a 1,76, con un IC al 95% a 2 code compreso fra 1,47 e 2,10. Pertanto, il criterio di non inferiorità fissato a 1,5 volte è risultato soddisfatto, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto della media geometrica (GMR) è risultato >0,67.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo (terza dose)

L'efficacia di una dose di richiamo di Comirnaty si basava sulla misurazione del titolo degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) (USA_WA1/2020). Nello Studio 2, le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario in soggetti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 entro 1 mese dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo hanno dimostrato la non inferiorità sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta. La sierorisposta in un partecipante era definita come il raggiungimento di un aumento ≥ 4 volte del valore di NT50 rispetto al basale (prima del ciclo primario). Queste analisi sono riassunte nella Tabella 5.

Tabella 5. Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – confronto in termini di GMT e tasso di sierorisposta fra 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo e 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario – partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la dose di richiamo* – popolazione sottoposta a somministrazione della dose di richiamo, valutabile ai fini dell'immunogenicità[‡]

	n	1 mese dopo la dose di richiamo (IC al 95%)	1 mese dopo il ciclo primario (IC al 95%)	1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo il ciclo primario (IC al 97,5%)	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo di neutralizzazione al 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)	S ^d
Tasso di sierorispota (%) per il titolo di neutralizzazione al 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)	S ⁱ

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = titolo geometrico medio; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa; S/N = sì/no.

[†] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2 mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro 1 mese dopo la somministrazione di una dose di richiamo di Comirnaty) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale]), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo.

± Tutti i partecipanti eleggibili che avevano ricevuto 2 dosi di Comirnaty come da randomizzazione iniziale, con somministrazione della seconda dose all'interno della finestra temporale predefinita (entro 19-42 giorni dopo la dose 1), che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty, che in seguito alla dose di richiamo avevano almeno 1 risultato valido e confermato di un test di immunogenicità condotto tramite prelievo di sangue all'interno di una finestra temporale adeguata (entro 28-42 giorni dopo la dose di richiamo), e che non presentavano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.

a. n = numero di partecipanti con risultati del saggio validi e confermati in corrispondenza di entrambi i punti temporali di campionamento all'interno della finestra temporale specificata.

b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 97,5% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

d. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per il GMR è $>0,67$ e la stima puntuale del GMR è $\geq 0,80$.

e. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato al basale, 1 mese dopo la seconda dose e 1 mese dopo la dose di richiamo all'interno della finestra temporale specificata. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali.

f. Numero di partecipanti con sierorispota per il determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

g. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale (1 mese dopo la dose di richiamo/1 mese dopo la dose 2).

h. IC a 2 code di Wald corretto per la differenza fra le percentuali, espresso come valore percentuale.

i. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per la differenza percentuale è $>-10\%$.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Comirnaty nella popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità generale

I ratti che avevano ricevuto Comirnaty per via intramuscolare (3 dosi complete destinate all'uomo somministrate una volta a settimana, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo) hanno mostrato edema ed eritema in sede di iniezione, e un incremento dei leucociti (inclusi basofili ed eosinofili) compatibile con una risposta infiammatoria, unitamente a una vacuolizzazione degli epatociti della vena porta, senza evidenza di danno epatico. Tutti gli effetti sono risultati reversibili.

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi di genotossicità o sul potenziale cancerogeno. Si ritiene che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) non presentino alcun potenziale genotossico.

Tossicità della riproduzione

La valutazione della tossicità della riproduzione e dello sviluppo è stata condotta nei ratti nel corso di uno studio combinato di fertilità e tossicità dello sviluppo, durante il quale femmine di ratto hanno ricevuto Comirnaty per via intramuscolare prima dell'accoppiamento e durante la gestazione (4 dosi complete destinate all'uomo, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo, somministrate dal giorno 21 precedente all'accoppiamento fino al giorno 20 della gestazione). Sono state osservate risposte anticorpali neutralizzanti verso SARS-CoV-2 nelle madri animali da prima dell'accoppiamento al termine dello studio al giorno 21 dopo la nascita, così come nei feti e nella prole. Non si sono verificati effetti correlati al vaccino in termini di fertilità nelle femmine, gravidanza, sviluppo embrionale/fetale o sviluppo della prole. Non sono disponibili dati su Comirnaty relativi al trasferimento placentare o all'escrezione nel latte materno del vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC)
Colesterolo

Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

9 mesi se conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Il vaccino può essere fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra -25 °C e -15 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcino scongelato

Può essere conservato e trasportato per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 9 mesi.

- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere scritta sulla scatola esterna, e il vaccino dovrà essere utilizzato o gettato entro tale data di scadenza aggiornata. La data di scadenza originale deve essere barrata.
- Se il vaccino è fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, dovrà essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Verificare che la data di scadenza riportata sulla scatola esterna sia stata aggiornata per rispecchiare la data di scadenza del prodotto refrigerato, e che la data di scadenza originale sia stata barrata.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

- I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino chiuso rimane stabile per un massimo di 10 settimane se conservato a temperature comprese tra -2 °C e 2 °C, durante il periodo di conservazione di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.
- I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino può essere conservato per un massimo di 24 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C; questo intervallo di tempo comprende un massimo di 12 ore dalla prima perforazione.

Queste informazioni servono a fornire una guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

Flaconcino aperto

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C. Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di apertura escluda ogni rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,25 mL di soluzione in flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 6 dosi (vedere paragrafo 6.6).

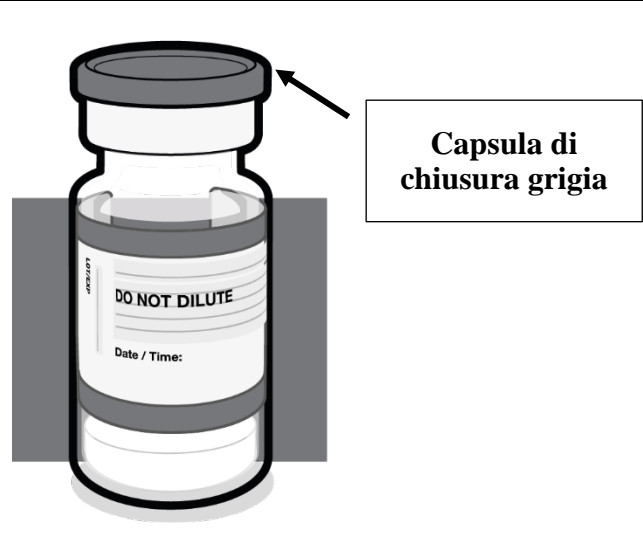
Confezioni da 195 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

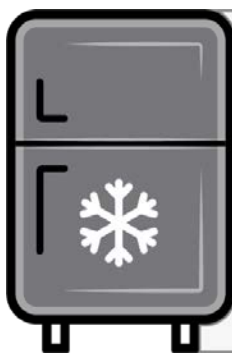
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

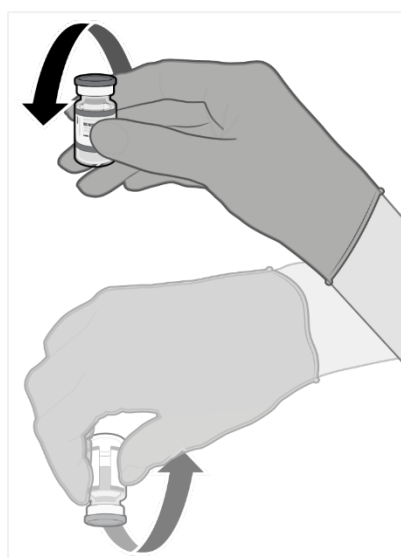
VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)	
	<ul style="list-style-type: none">• Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica grigia.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE
DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)**



Conservare per un massimo di 10 settimane a 2-8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola

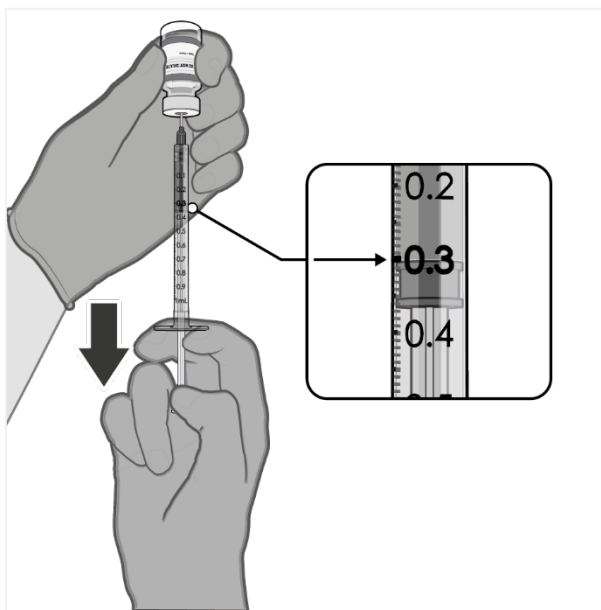
- Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane.
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.



Delicatamente per 10 volte

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)**



0,3 mL di vaccino

- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty.

Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione. Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1528/003
EU/1/20/1528/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020

Data del rinnovo più recente: 3 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose da diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (1,3 mL) contiene 10 dosi da 0,2 mL dopo la diluizione, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,2 mL) contiene 10 microgrammi di tozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

Tozinameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

Il vaccino si presenta come una dispersione congelata di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età)

Comirnaty 10 microgrammi/dose viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo di 2 dosi (da 0,2 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori per completare il ciclo di vaccinazione non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty devono ricevere una seconda dose di Comirnaty per completare il ciclo di vaccinazione.

Comirnaty 10 microgrammi/dose deve essere utilizzato esclusivamente per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni

È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Comirnaty nei soggetti pediatrici di età inferiore a 5 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la diluizione, i flaconcini di Comirnaty contengono 10 dosi da 0,2 mL di vaccino. Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:

- ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali nella stessa siringa.

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni relative allo scongelamento, alla manipolazione e allo smaltimento del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati casi di anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medici adeguati nel caso di comparsa di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi alla prima dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Le persone vaccinate (inclusi genitori o coloro che prestano assistenza) devono essere istruite a rivolgersi immediatamente al medico qualora dopo la vaccinazione sviluppino sintomi indicativi di miocardite o pericardite, quali dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o specialisti per diagnosticare e trattare tale affezione.

Il rischio di miocardite in seguito a una terza dose di Comirnaty non è ancora stato caratterizzato.

Reazioni correlate all'ansia

In associazione alla procedura di vaccinazione stessa possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress (ad es. capogiro, palpitazioni, aumenti della frequenza cardiaca, alterazioni della pressione arteriosa, sensazioni di formicolio, sudorazione). Le reazioni correlate allo stress sono temporanee e si risolvono spontaneamente. Ai soggetti deve essere raccomandato di segnalare eventuali sintomi all'operatore addetto alla vaccinazione, perché possa valutarli. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto severo o da un'infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per tutte le iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (ad es. emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Comirnaty potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

La raccomandazione di considerare una terza dose in soggetti severamente immunocompromessi si basa su un'evidenza sierologica limitata ricavata da una serie di casi in letteratura sulla gestione clinica di pazienti adulti con immunocompromissione iatrogena in seguito a trapianto di organo solido (vedere paragrafo 4.2).

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota; sono tuttora in corso studi clinici volti a stabilirla.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Comirnaty durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici sono superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Comirnaty sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Comirnaty non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty è stata valutata in soggetti di età pari o superiore a 5 anni nel corso di 3 studi clinici che hanno coinvolto 24.675 partecipanti (di cui 22.026 di età pari o superiore a 16 anni, 1.131 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni e 3.109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni) i quali hanno ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni.

Inoltre, 306 soggetti già arruolati, di età compresa fra 18 e 55 anni, partecipanti alla fase 3, hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (terza dose) si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi.

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi

Nello Studio 3, un totale di 1.518 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty 10 mcg e un totale di 750 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 6 settembre 2021,

2.158 (95,1%) (1.444 Comirnaty 10 mcg e 714 placebo) bambini sono stati seguiti per un minimo di 2 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty 10 mcg. Un'analisi dei dati sugli eventi avversi dello Studio 3 di fase 2/3 ha inoltre incluso altri 2.379 partecipanti [1.591 Comirnaty 10 mcg e 788 placebo], il 71,2% dei quali è stato seguito per un periodo di almeno 2 settimane dopo la dose 2 fino alla data limite dell'8 ottobre 2021. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>50%), cefalea (>30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (>20%), mialgia e brividi (>10%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nello Studio 2, un totale di 22.026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty 30 mcg, mentre un totale di 22.021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20.519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25.651 (58,2%) partecipanti (13.031 trattati con Comirnaty e 12.620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15.111 partecipanti (7.704 trattati con Comirnaty e 7.407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10.540 partecipanti (5.327 trattati con Comirnaty e 5.213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

Le reazioni avverse più frequenti nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>50%), mialgia (>40%), brividi (>30%), artralgia (>20%), piressia e tumefazione in sede di iniezione (>10%). Tali reazioni sono state generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione. Una frequenza leggermente inferiore di reazioni di reattogenicità è stata associata ad un'età maggiore.

Il profilo di sicurezza in 545 soggetti di età pari o superiore a 16 anni che hanno ricevuto Comirnaty, risultati positivi al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2, basata sui dati raccolti fino alla data limite del 13 marzo 2021, 2.260 adolescenti (1.131 trattati con Comirnaty 30 mcg e 1.129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1.308 adolescenti (660 trattati con Comirnaty e 648 trattati con placebo) sono stati seguiti per almeno 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose di Comirnaty. La valutazione della sicurezza dello Studio 2 è tuttora in corso.

Le reazioni avverse più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (>90%), stanchezza e cefalea (>70%), mialgia e brividi (>40%), artralgia e piressia (>20%).

Partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo (terza dose)

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo originale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose.

Le reazioni avverse più frequenti nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (>80%), stanchezza (>60%), cefalea (>40%), mialgia (>30%), brividi e artralgia (>20%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza:

molto comune ($\geq 1/10$),
 comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
 raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
 molto raro ($< 1/10.000$),
 non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia ^a			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto			
Disturbi psichiatrici			Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Letargia	Paralisi facciale periferica acuta ^c		
Patologie cardiache					Miocardite ^d , pericardite ^d	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^d	Nausea, vomito ^d				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, sudorazioni notturne			Eritema multiforme ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto ^e			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia ^f , tumefazione e in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione ^h	Astenia, malessere, prurito in sede di iniezione			Tumefazione estesa dell'arto vaccinato ^d , gonfiore del viso ^g

- È stata osservata una frequenza maggiore di linfadenopatia (5,2% vs 0,4%) nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (terza dose) rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
- Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'Raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
- L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite

L'aumento del rischio di miocardite dopo la vaccinazione con Comirnaty è maggiore nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.4).

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95 % 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,57 casi in più (IC al 95 % 0,39-0,75) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi al sovradosaggio sono stati ricavati da 52 partecipanti inclusi nello studio clinico che avevano ricevuto 58 microgrammi di Comirnaty a causa di un errore di diluizione. Nei soggetti vaccinati non è stato osservato alcun incremento della reattogenicità o delle reazioni avverse.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e l'eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

L'RNA messaggero modificato a livello dei nucleosidi presente in Comirnaty è formulato in nanoparticelle lipidiche, per consentire il rilascio dell'RNA non replicante all'interno delle cellule ospiti e dirigere l'espressione transitoria dell'antigene S di SARS-CoV-2. L'mRNA codifica per una proteina S intera ancorata alla membrana, con due mutazioni puntiformi a livello dell'elica centrale. La mutazione di questi due aminoacidi in prolina stabilizza la proteina S in conformazione di prefusione, antigenicamente preferenziale. Il vaccino induce sia una risposta anticorpale neutralizzante che una risposta immunitaria cellulo-mediata verso l'antigene delle proteine spike (S), che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Efficacia

Lo Studio 2 è uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 1/2/3 per la determinazione della dose, la selezione di un potenziale vaccino e la valutazione dell'efficacia, condotto su soggetti di età pari o superiore a 12 anni. La randomizzazione è stata stratificata per fasce d'età: da 12 a 15 anni, da 16 a 55 anni, o da 56 anni in poi, con almeno il 40% dei partecipanti nella fascia d'età ≥ 56 anni. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti immunocompromessi e quelli con pregressa diagnosi clinica o microbiologica di COVID-19. Sono stati inclusi i soggetti con malattia stabile preesistente (definita come malattia che non avesse richiesto una modifica sostanziale della terapia né il ricovero in ospedale a causa di un peggioramento della malattia nelle 6 settimane precedenti l'arruolamento), e quelli con infezione nota e stabile da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'epatite B (HBV).

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36.621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18.242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18.379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1.616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2.214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2.222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N^a = 18.198 Casi n^{1b} Durata della sorveglianza^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 Casi n^{1b} Durata della sorveglianza^c (n2^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)^e
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19. [*Definizione di "caso": (presenza di almeno un sintomo tra i seguenti) febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito].

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

- c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

L'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 89,6% e 97,6%) nei soggetti di età ≥ 16 anni con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie e fra partecipanti con comorbilità associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Sono state condotte analisi di efficacia aggiornate con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, equivalenti a un massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2* entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni) durante il periodo di follow-up controllato verso placebo

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N ^a = 20.998 Casi n1 ^b Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21.096 Casi n1 ^b Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95% ^e)
Tutti i partecipanti ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

- c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

Nell'analisi di efficacia aggiornata, l'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 91,1% (IC al 95% compreso fra 88,8% e 93,0%) nei partecipanti appartenenti alla popolazione valutabile ai fini dell'efficacia con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi di efficacia aggiornate per sottogruppi hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie, aree geografiche, e fra partecipanti con comorbidità e obesità, associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

Le analisi di efficacia aggiornate degli endpoint secondari di efficacia supportavano il beneficio del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione di COVID-19 severa.

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 4), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 4. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	Placebo Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%^c)
Dopo la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22.505)	30 8,288 ^e (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21.649)	21 6,404 ^g (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* La malattia da COVID-19 severa è definita dalla FDA come COVID-19 confermata, unitamente alla presenza di almeno uno dei seguenti fattori:

- segni clinici a riposo indicativi di una severa malattia sistemica (frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, saturazione di ossigeno $\leq 93\%$ in aria ambiente e a livello del mare, o un rapporto fra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e frazione inspirata di ossigeno < 300 mmHg);

- insufficienza respiratoria [definita come necessità di ricorrere a ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)];
 - evidenza di shock (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg, pressione arteriosa diastolica <60 mmHg o che richieda l'uso di farmaci vasopressori);
 - disfunzione renale, epatica o neurologica acuta significativa;
 - ricovero in terapia intensiva;
 - decesso.
- a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
 - b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
 - c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
 - d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
 - e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
 - f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
 - g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1.005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1.119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1.110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

Nello Studio 2 è stata condotta un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 un mese dopo la somministrazione della dose 2 in un sottogruppo di partecipanti, selezionati in modo casuale, che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, per confrontare la risposta negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (n = 190) e quella nei partecipanti di età compresa fra 16 e 25 anni (n = 170).

Il rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) fra la fascia di età compresa fra 12 e 15 anni e la fascia di età compresa fra 16 e 25 anni è risultato pari a 1,76, con un IC al 95% a 2 code compreso fra 1,47 e 2,10. Pertanto, il criterio di non inferiorità fissato a 1,5 volte è risultato soddisfatto, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto della media geometrica (GMR) è risultato >0,67.

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi

Lo Studio 3 è uno studio di fase 2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 5. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 5. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose N^a=1.305 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

Nello Studio 3, un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzati anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 in un sottogruppo di partecipanti, selezionati in modo casuale, ha dimostrato l'efficacia per *immunobridging* confrontando le risposte immunitarie tra i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) nella parte di fase 2/3 dello Studio 3 e i soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni nella parte di fase 2/3 dello Studio 2 che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, soddisfacendo i criteri prespecificati di *immunobridging* sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-1 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) e di quella dei giovani adulti di età compresa fra 16 e 25 anni di età era dell'1,04 (IC al 95% a due code: 0,93; 1,18). Tra i partecipanti che non presentavano evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, il 99,2% dei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e il 99,2% dei soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni presentavano siero-risposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sierorisposta tra le

2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6. Riassunto del rapporto della media geometrica per il titolo neutralizzante al 50% e differenza nelle percentuali di soggetti con siero-risposta – confronto tra bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (Studio 3) e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) – soggetti senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – sottogruppo di immunobridging – Fase 2/3 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19		5-11 anni/ 16-25 anni	
		10 mcg/dose 5-11 anni N ^a =264	30 mcg/dose 16-25 anni N ^a = 253		
	Punto temporale ^b	GMT ^c (IC al 95% ^c)	GMT ^c (IC al 95%)	GMR ^d (IC al 95 ^d)	Obiettivo di immunobridging raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo di neutralizzanti al 50% (GMT ^c)	1 mese dopo la dose 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)	S
	Punto temporale ^b	n ^g (%) (IC al 95 ^h)	n ^g (%) (IC al 95 ^h)	% di differenza ⁱ (IC al 95 ⁱ)	Obiettivo di immunobridging raggiunto (S/N)
Tasso di sieroriposta (%) per il titolo di neutralizzanti al 50% ^f	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = titolo geometrico medio; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAD = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro 1 mese dalla raccolta del campione di sangue effettuato dopo la dose 2) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale]), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro 1 mese dalla raccolta del campione di sangue per la dose 2 e anamnesi negativa per COVID-19.

Nota: la sieroriposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sieroriposta un risultato $\geq 4 \times$ LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

- N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sieroriposta.
- Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
- Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a $0,5 \times$ LLOQ.
- Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
- L'immunobridging basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è $\geq 0,8$.
- La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore

fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.

- g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
- h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
- i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
- j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
- k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Comirnaty nella popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità generale

I ratti che avevano ricevuto Comirnaty per via intramuscolare (3 dosi complete destinate all'uomo somministrate una volta a settimana, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo) hanno mostrato edema ed eritema in sede di iniezione, e un incremento dei leucociti (inclusi basofili ed eosinofili) compatibile con una risposta infiammatoria, unitamente a una vacuolizzazione degli epatociti della vena porta, senza evidenza di danno epatico. Tutti gli effetti sono risultati reversibili.

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi di genotossicità o sul potenziale cancerogeno. Si ritiene che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) non presentino alcun potenziale genotossico.

Tossicità della riproduzione

La valutazione della tossicità della riproduzione e dello sviluppo è stata condotta nei ratti nel corso di uno studio combinato di fertilità e tossicità dello sviluppo, durante il quale femmine di ratto hanno ricevuto Comirnaty per via intramuscolare prima dell'accoppiamento e durante la gestazione (4 dosi complete destinate all'uomo, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo, somministrate dal giorno 21 precedente all'accoppiamento fino al giorno 20 della gestazione). Sono state osservate risposte anticorpali neutralizzanti verso SARS-CoV-2 nelle madri animali da prima dell'accoppiamento al termine dello studio al giorno 21 dopo la nascita, così come nei feti e nella prole. Non si sono verificati effetti correlati al vaccino in termini di fertilità nelle femmine, gravidanza, sviluppo embrionale/fetale o sviluppo della prole. Non

sono disponibili dati su Comirnaty relativi al trasferimento placentare o all'escrezione nel latte materno del vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanedil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterolo

Trometamolo

Trometamolo cloridrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

9 mesi se conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Il vaccino può essere fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra -25 °C e -15 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e -8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 4 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcino scongelato

Può essere conservato e trasportato per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 9 mesi.

- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere scritta sulla scatola esterna, e il vaccino dovrà essere utilizzato o gettato entro tale data di scadenza aggiornata. La data di scadenza originale deve essere barrata.
- Se il vaccino è fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, dovrà essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Verificare che la data di scadenza riportata sulla scatola esterna sia stata aggiornata per rispecchiare la data di scadenza del prodotto refrigerato, e che la data di scadenza originale sia stata barrata.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

- I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino chiuso rimane stabile per un massimo di 10 settimane se conservato a temperature comprese tra -2 °C e 2 °C, durante il periodo di conservazione di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C
- I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino può essere conservato per un massimo di 24 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C; questo intervallo di tempo comprende un massimo di 12 ore dalla prima perforazione.

Queste informazioni servono a fornire una guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,3 mL di concentrato per dispersione iniettabile in flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica arancione con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 10 dosi (vedere paragrafo 6.6).

Confezioni da 10 o 195 flaconcini.

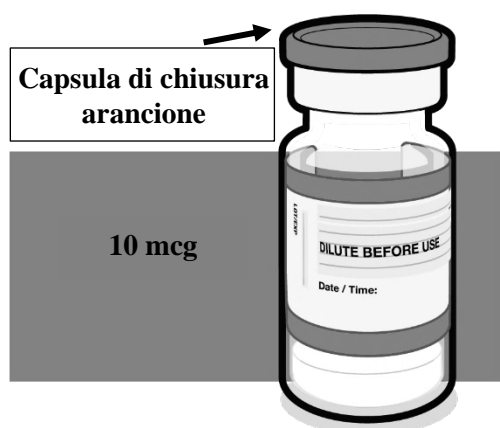
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

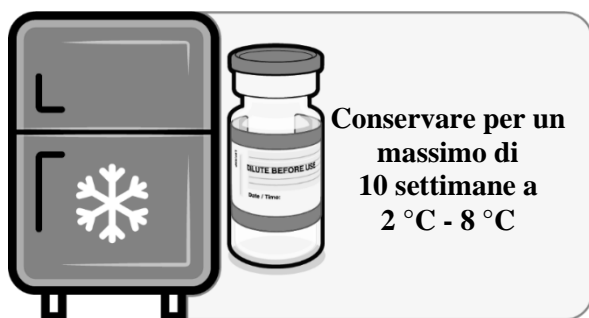
Comirnaty 10 microgrammi/dose deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

**VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



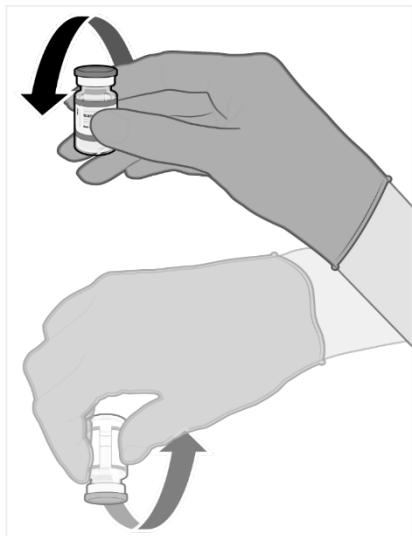
- Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica arancione.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile.

**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



- Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 4 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane.
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

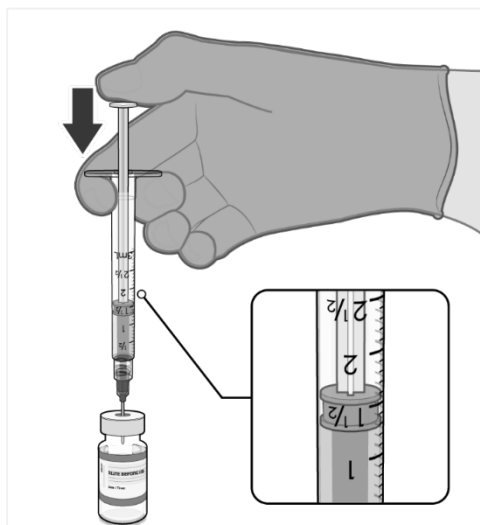
**MISCELAZIONE PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY
10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



Delicatamente per 10 volte

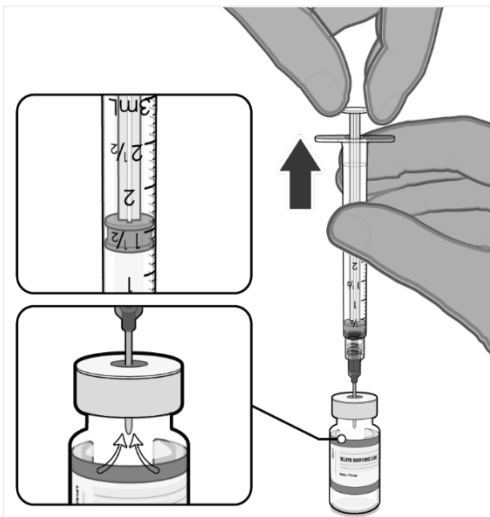
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

**DILUIZIONE DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER
DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



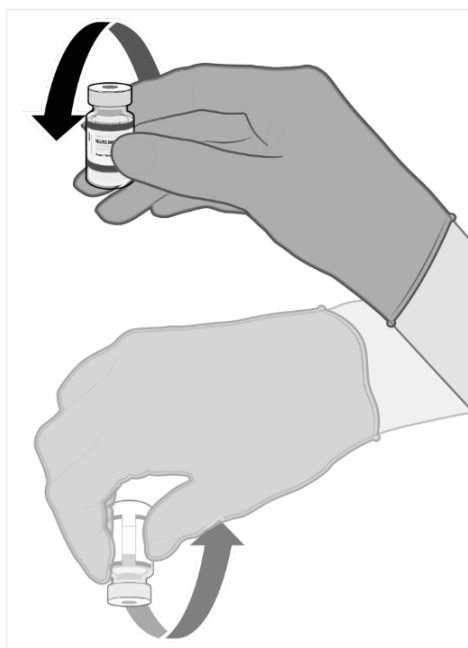
**1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio
cloruro allo 0,9%**

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.



Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,3 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,3 mL di aria nella siringa del solvente vuota.



Delicatamente per 10 volte

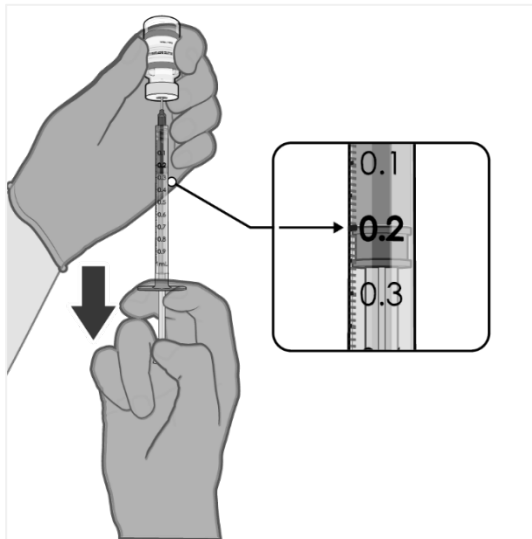
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.



**Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita.
Utilizzare entro 12 ore dalla diluizione.**

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (12 ore dalla diluizione).
- Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 12 ore.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,2 mL DI COMIRNATY
10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



0,2 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre 10 dosi da 0,2 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,2 mL di Comirnaty per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 3 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35401 Marburg
Germania

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Germania

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burt Road
Andover, MA 01810
Stati Uniti

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

Alla luce della dichiarata emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale, e al fine di garantire una fornitura tempestiva, questo medicinale è soggetto a una deroga di durata limitata che consente di fare affidamento sui test di controllo dei lotti condotti nel(i) sito(i) registrato(i) situato(i) in un paese terzo. La validità di questa esenzione termina il 31 agosto 2021. L'implementazione delle disposizioni UE in materia di controllo dei lotti, comprese le necessarie variazioni dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere completata al massimo entro il 31 agosto 2021 in linea con il piano concordato per questo trasferimento di test. Le relazioni sullo stato di avanzamento devono essere presentate il 31 marzo 2021 e devono essere incluse nella domanda di rinnovo annuale.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-bis del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per completare la caratterizzazione del principio attivo e del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire dati supplementari.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: 31 marzo 2021
Per garantire una qualità costante del prodotto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive per migliorare la strategia di controllo, tra cui le specifiche del principio attivo e del prodotto finito.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: 31 marzo 2021

Descrizione	Tempistica
Per confermare il profilo di purezza, garantire un controllo di qualità approfondito e assicurare l'uniformità tra i vari lotti lungo tutto il ciclo di vita del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive sul processo di sintesi e sulla strategia di controllo per l'eccipiente ALC-0315.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: gennaio 2021, aprile 2021
Per confermare il profilo di purezza, garantire un controllo di qualità approfondito e assicurare l'uniformità tra i vari lotti lungo tutto il ciclo di vita del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive sul processo di sintesi e sulla strategia di controllo per l'eccipiente ALC-0159.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: gennaio 2021, aprile 2021
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di Comirnaty, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire la relazione finale sullo studio clinico relativa allo studio C4591001 randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore.	Dicembre 2023
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di Comirnaty, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire la relazione finale sullo studio clinico relativa allo studio C4591007 randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore.	Luglio 2024

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)
tozinameran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterolo, potassio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, fosfato disodico diidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido, acido cloridrico

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
195 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansionare il codice QR per maggiori informazioni.

Diluire prima dell'uso. Diluire il contenuto di ogni flaconcino con 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C)
Data di scadenza a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C:

(Massimo 1 mese. Barrare la precedente data di scadenza)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservazione

Prima della diluizione, conservare a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 6 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1528/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY 30 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
tozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 dosi da 30 mcg dopo diluizione

6. ALTRO

Ora di scadenza dispersione diluita:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

COMIRNATY 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)
tozinameran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterolo, trometamolo, trometamolo cloridrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
195 flaconcini multidose
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.

Scansionare il codice QR per maggiori informazioni.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. (a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C)
Data di scadenza a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C:
(Massimo 10 settimane. Barrare la precedente data di scadenza)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONEConservazione

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare dopo lo scongelamento.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso e per maggiori informazioni sulla conservazione.

Dopo la prima perforazione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1528/003 195 flaconcini multidose

EU/1/20/1528/002 10 flaconcini multidose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
tozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 dosi da 30 mcg

6. ALTRO

Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)
tozinameran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,2 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterolo, trometamolo, trometamolo cloridrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
10 flaconcini multidose
195 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso e le informazioni aggiuntive sulla conservazione.

Scansionare il codice QR per maggiori informazioni.

Diluire prima dell'uso. Diluire il contenuto di ogni flaconcino con 1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C)
Data di scadenza a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C:

(Massimo 10 settimane. Barrare la precedente data di scadenza)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservazione

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare dopo lo scongelamento.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1528/004 10 flaconcini multidose
EU/1/20/1528/005 195 flaconcini multidose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY 10 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
tozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 dosi da 10 mcg dopo diluizione

6. ALTRO

Data/ora di scadenza dispersione diluita:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile Adulti e adolescenti dai 12 anni di età Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) tozinameran

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty
3. Come viene somministrato Comirnaty
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve

Comirnaty è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty

Comirnaty non deve essere somministrato

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:

- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto Comirnaty in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali

- per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Dopo la vaccinazione preste particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

Potrebbe esserle somministrata una terza dose di Comirnaty. È possibile che l'efficacia di Comirnaty, anche dopo la terza dose, sia inferiore nelle persone immunocompromesse. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini

Comirnaty non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Comirnaty

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

Comirnaty contiene potassio e sodio

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza potassio'.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come viene somministrato Comirnaty

Comirnaty viene somministrato dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 2 iniezioni.

È raccomandabile che riceva la seconda dose dello stesso vaccino 3 settimane dopo la prima dose per completare il ciclo di vaccinazione.

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbe ricevere una terza dose di Comirnaty almeno 28 giorni dopo la seconda dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza
- mal di testa
- dolore muscolare
- brividi
- dolore articolare
- diarrea
- febbre

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- arrossamento nel sito di iniezione
- nausea
- vomito

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo la dose di richiamo)
- malessere
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- appetito ridotto
- sudorazione eccessiva
- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000

- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di

un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati e trasportati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 2 settimane, e possono essere nuovamente riportati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 195 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 3 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Trasferimenti di flaconcini congelati conservati a temperatura ultra-bassa (<-60 °C)

- Una volta estratti dal congelatore a temperatura ultra-bassa (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 5 minuti.
- Una volta estratti dal congelatore a temperatura ultra-bassa (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 3 minuti.
- Dopo essere stati nuovamente trasferiti in congelatore in seguito all’esposizione a temperature non superiori a 25 °C, i vassoi di flaconcini devono rimanere in congelatore per almeno 2 ore prima che sia possibile estrarli nuovamente.

Trasferimenti di flaconcini congelati conservati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C

- Una volta estratti dal congelatore (a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 3 minuti.
- Una volta estratti dal congelatore (a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 1 minuto.

Quando un flaconcino viene rimosso dal vassoio, deve essere scongelato per l’uso.

Una volta scongelato, il vaccino deve essere diluito e utilizzato immediatamente. Tuttavia, i dati sulla stabilità in uso hanno dimostrato che il vaccino non diluito, una volta tolto dal congelatore, può essere conservato fino a 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di

9 mesi. Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore. Prima dell'uso, il vaccino nel flaconcino chiuso può essere conservato fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare e trasportare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Dopo lo scongelamento e la diluizione, annotare la nuova data e ora di smaltimento sui flaconcini. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty

- Il principio attivo è un vaccino a mRNA anti-COVID-19 chiamato tozinameran. Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di tozinameran.
- Gli altri componenti sono:
 - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
 - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)
 - colesterolo
 - potassio cloruro
 - potassio diidrogeno fosfato
 - sodio cloruro
 - fosfato disodico diidrato
 - saccarosio
 - acqua per preparazioni iniettabili
 - sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
 - acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty e contenuto della confezione

Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 6 dosi in flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica viola con sigillo in alluminio.

Confezione da 195 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Comirnaty per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna) a distanza di 3 settimane l'una dall'altra.

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)**



**Capsula di
chiusura viola**

- Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica viola.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

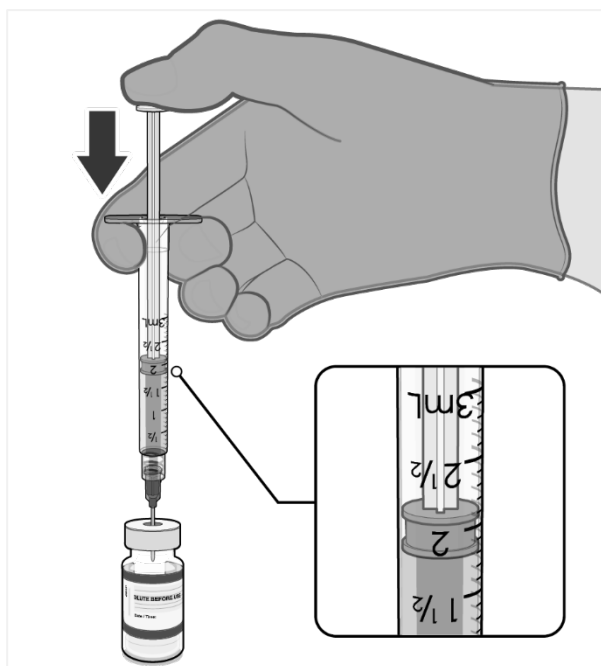
**SCONGELAMENTO PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)**



**Non più di 2 ore a
temperatura
ambiente
(fino a 30 °C)**

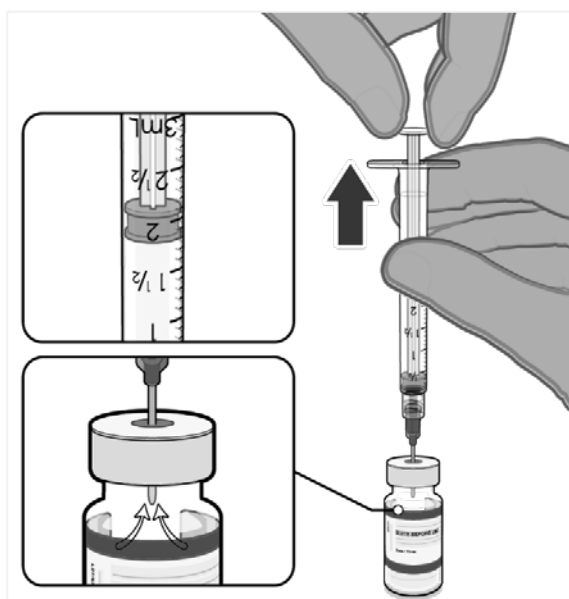
- Il flaconcino multidose viene conservato in congelatore e deve essere scongelato prima della diluizione. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 3 ore per scongelare una confezione da 195 flaconcini. In alternativa, è possibile scongelare i flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C per l'uso immediato.
- Il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 9 mesi. Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 12 ore.
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente. Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.
- Capovolgere delicatamente il flaconcino per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

DILUIZIONE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)



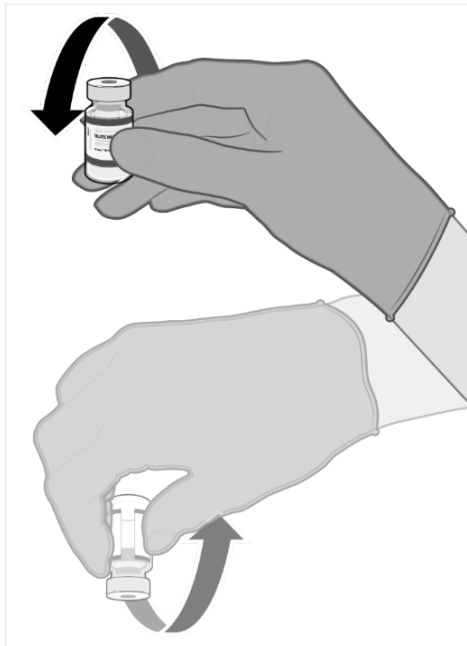
1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.



Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,8 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino.

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,8 mL di aria nella siringa del solvente vuota.



Delicatamente per 10 volte

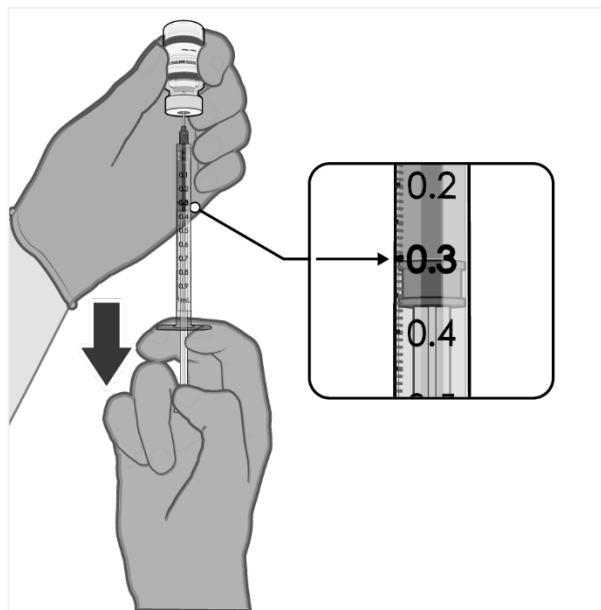
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.



**Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita.
Utilizzare entro 6 ore dalla diluizione.**

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (6 ore dalla diluizione).
- Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 6 ore, comprensive dell'eventuale tempo di trasporto.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



0,3 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,25 mL, dai quali è possibile estrarre 6 dosi da 0,3 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty.

Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 6 ore dalla diluizione.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile Adulti e adolescenti dai 12 anni di età Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) tozinameran

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty
3. Come viene somministrato Comirnaty
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve

Comirnaty è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty

Comirnaty non deve essere somministrato

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:

- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto Comirnaty in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali

- per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Dopo la vaccinazione preste particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

Potrebbe esserle somministrata una terza dose di Comirnaty. È possibile che l'efficacia di Comirnaty, anche dopo la terza dose, sia inferiore nelle persone immunocompromesse. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini

Comirnaty non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e Comirnaty

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di ricevere questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty

Comirnaty viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 2 iniezioni.

È raccomandabile che riceva la seconda dose dello stesso vaccino 3 settimane dopo la prima dose per completare il ciclo di vaccinazione.

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbe ricevere una terza dose di Comirnaty almeno 28 giorni dopo la seconda dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza
- mal di testa
- dolore muscolare
- brividi
- dolore articolare
- diarrea
- febbre

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- arrossamento nel sito di iniezione
- nausea
- vomito

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo la dose di richiamo)
- malessere
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- appetito ridotto
- sudorazione eccessiva
- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000

- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente

tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C per 9 mesi.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino può essere fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra -25 °C e -15 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 10 settimane, durante il periodo di validità di 9 mesi. Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la prima perforazione, conservare e trasportare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty

- Il principio attivo è un vaccino a mRNA anti-COVID-19 chiamato tozinameran. Il flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di tozinameran.
- Gli altri componenti sono:
 - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
 - 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC)

- colesterolo
- trometamolo
- trometamolo cloridrato
- saccarosio
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty e contenuto della confezione

Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 6 dosi in flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.

Confezioni da 195 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Germania
 Tel: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

Produttori

BioNTech Manufacturing GmbH
 Kupferbergterrasse 17 - 19
 55116 Mainz
 Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
 Rijksweg 12
 2870 Puurs
 Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
 Pfizer S.A./N.V.
 Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
 Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
 Tel. +370 52 51 4000

България
 Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
 България
 Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
 Pfizer Kft
 Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
 Pfizer, spol. s r.o.
 Tel: +420 283 004 111

Malta
 Vivian Corporation Ltd.
 Tel: +35621 344610

Danmark
 Pfizer ApS
 Tlf: +45 44 201 100

Norge
 Pfizer AS
 Tlf: +47 67 526 100

Deutschland

BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata rilasciata un' autorizzazione “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L' Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Comirnaty per via intramuscolare come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna) a distanza di 3 settimane l'una dall'altra.

È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni.


È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità

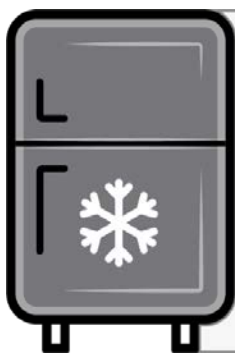
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

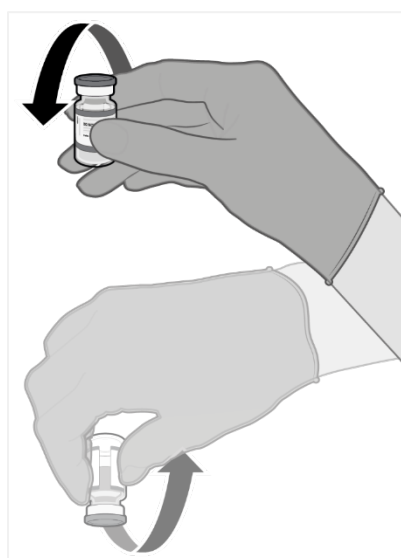
VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)	
 <p>Capsula di chiusura grigia</p>	<ul style="list-style-type: none">• Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica grigia.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE
DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



Conservare per un massimo di 10 settimane a 2-8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola

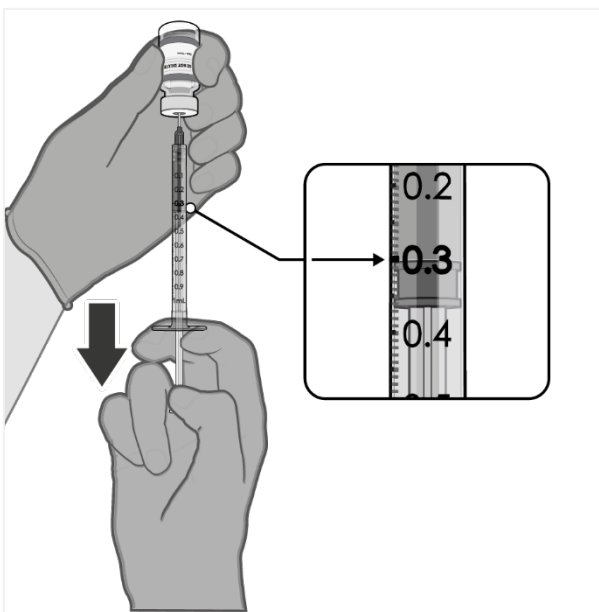
- Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane.
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.



Delicatamente per 10 volte

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



0,3 mL di vaccino

- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty.

Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione. Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) tozinameran

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty
3. Come viene somministrato Comirnaty
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty e a cosa serve

Comirnaty è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato ai bambini di età compresa tra 5 e 11 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty

Comirnaty non deve essere somministrato

- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico/pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:

- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto Comirnaty in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la

- vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

Al bambino potrebbe essere somministrata una terza dose di Comirnaty. È possibile che la terza dose non assicuri comunque una piena immunità a COVID-19 nelle persone immunocompromesse. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico/pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini

Comirnaty non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Altri medicinali e Comirnaty

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se la bambina sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico/pediatra o al farmacista prima che la bambina riceva questo vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di usare macchinari o di intraprendere attività come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty

Comirnaty viene somministrato dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,2 mL nella parte superiore del braccio.

Il bambino riceverà 2 iniezioni.

È raccomandabile che riceva la seconda dose dello stesso vaccino 3 settimane dopo la prima dose per completare il ciclo di vaccinazione.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbe ricevere una terza dose di Comirnaty almeno 28 giorni dopo la seconda dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty, si rivolga al medico/pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore, arrossamento
- stanchezza
- mal di testa
- dolore muscolare
- brividi
- dolore articolare
- diarrea
- febbre

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- nausea
- vomito

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo la dose di richiamo)
- malessere
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- appetito ridotto
- sudorazione eccessiva
- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000

- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico/pediatra, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti

indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**, includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C per 9 mesi.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino può essere fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra -25 °C e -15 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 4 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Quando un flaconcino viene rimosso dal vassoio, deve essere scongelato per l'uso.

Una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 10 settimane durante il periodo di validità di 9 mesi. Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. È consentito il trasporto per un massimo di 12 ore. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare e trasportare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty

- Il principio attivo è un vaccino a mRNA anti-COVID-19 chiamato tozinameran. Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 10 dosi da 0,2 mL, ciascuna contenente 10 microgrammi di tozinameran.
- Gli altri componenti sono:
 - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
 - 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC)

- colesterolo
- trometamolo
- trometamolo cloridrato
- saccarosio
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty e contenuto della confezione

Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 10 dosi in flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica arancione con sigillo in alluminio.

Confezioni da 195 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Germania
 Tel: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

Produttori

BioNTech Manufacturing GmbH
 Kupferbergterrasse 17 - 19
 55116 Mainz
 Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
 Rijksweg 12
 2870 Puurs
 Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
 Pfizer S.A./N.V.
 Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
 Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
 Tel. +370 52 51 4000

България
 Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
 България
 Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
 Pfizer Kft
 Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
 Pfizer, spol. s r.o.
 Tel: +420 283 004 111

Malta
 Vivian Corporation Ltd.
 Tel: +35621 344610

Danmark
 Pfizer ApS
 Tlf: +45 44 201 100

Norge
 Pfizer AS
 Tlf: +47 67 526 100

Deutschland

BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata rilasciata un' autorizzazione “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L' Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell' Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Somministrare Comirnaty per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo di 2 dosi (da 0,2 mL ciascuna) a distanza di 3 settimane l'una dall'altra.

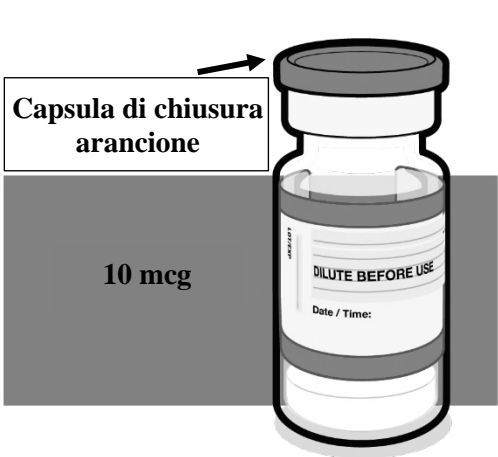
È possibile somministrare una terza dose almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità

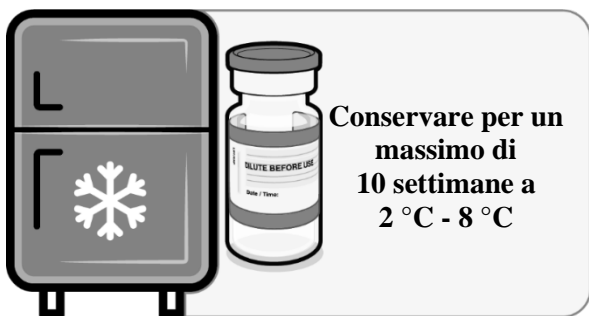
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty 10 microgrammi/dose deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

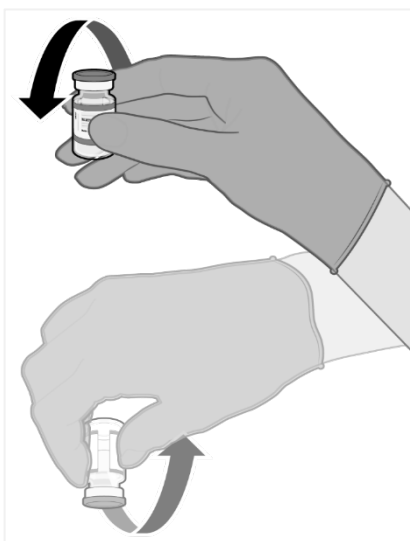
VERIFICA DELLA DOSE DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)	
	<ul style="list-style-type: none">• Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica arancione.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile.

**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



- Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 4 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- Durante il periodo di validità di 9 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane.
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

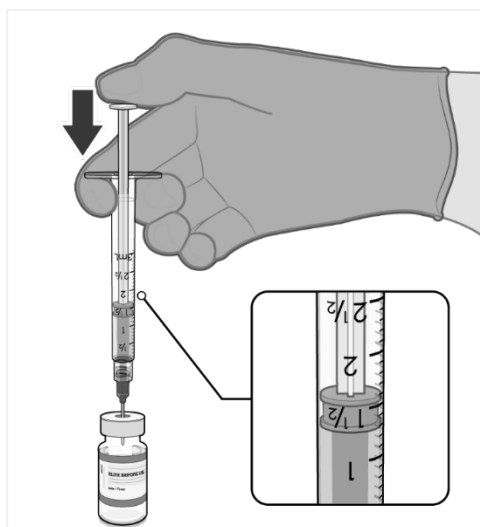
**MISCELAZIONE PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY
10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



Delicatamente per 10 volte

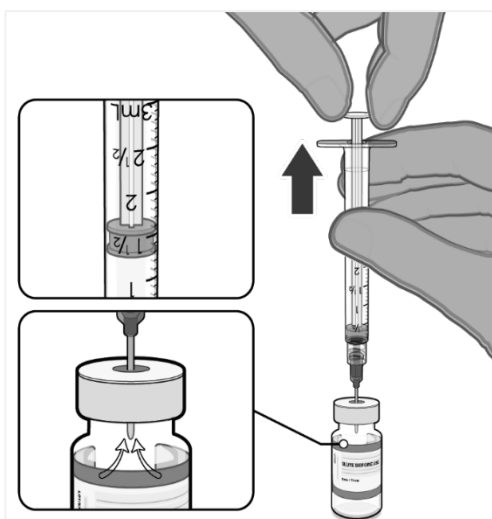
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

DILUIZIONE DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)



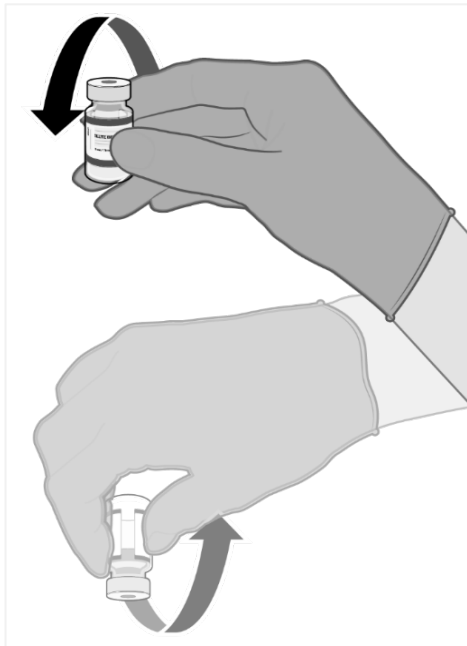
1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.



Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,3 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,3 mL di aria nella siringa del solvente vuota.



Delicatamente per 10 volte

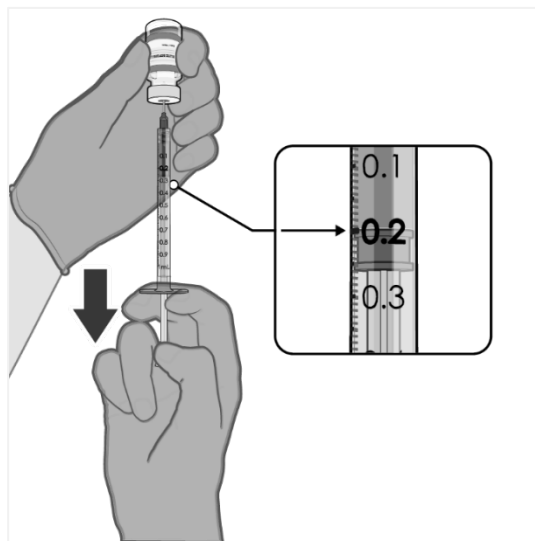
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.



**Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita.
Utilizzare entro 12 ore dalla diluizione.**

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (12 ore dalla diluizione).
- Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 12 ore.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,2 mL DI COMIRNATY
10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



0,2 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre 10 dosi da 0,2 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,2 mL di Comirnaty per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.