

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty 30 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A többadagos, lila kupakos injekciós üveg tartalmát fel kell hígítani a felhasználás előtt.

Egy injekciós üveg (0,45 ml) hígítás után 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

30 mikrogramm tozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskékbe ágyazva) adagonként (0,3 ml).

A tozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz (steril koncentrátum).

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty 30 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, 12 éves és idősebb személyek körében.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

12 évesek és idősebbek

A Comirnaty-t intramuscularisan kell beadni hígítás után egyetlen 0,3 ml-es dózisban 12 éves és idősebb személyeknek a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül (lásd 4.4 és 5.1 pont). Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty-t a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált, 12 éves és idősebb személyek

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati készítmények állnak rendelkezésre 6 hónapos és idősebb csecsemők és 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb készítmények alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónapnál fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Idősek

Dózismódosításra nincs szükség ≥ 65 éves korú, idős személyeknél.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty 30 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt intramuscularisan kell beadni hígítás után (lásd 6.6 pont).

Hígítás után a Comirnaty injekciós üvege a vakcina 6, egyenként 0,3 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 6 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,3 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,3 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kiolvasztására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty-val végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

Segédanyagok

Ez a vakcina kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

Ez a vakcina kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Comirnaty-val a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyeléses adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis/foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A Comirnaty alkalmazható terheseknél.

Szoptatás

Nem várható az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a Comirnaty szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az oltás után szoptató nők körében szerzett megfigyeléses adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő –16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty-t, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%), 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követtek a második dózis beadása után ≥ 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111 (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 50%), izomfájdalom (>40%), hidegrázás (> 30%), ízületi fájdalom (> 20%), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (> 10%), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a Comirnaty második dózisának beadását követően ≥ 4 hónapig követték.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltékhez. A 2 dózisban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, illetve 301 résztvevőt követték ≥ 6 hónapig az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 30%), hidegrázás és ízületi fájdalom (> 20%).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követték ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

12 éves és idősebb résztvevők – következő emlékeztető dózisok után

A 12 éves és idősebb résztvevőknél a Comirnaty emlékeztető dózisának biztonságosságára a 18 éves és idősebb résztvevőknél a Comirnaty emlékeztető dózisával végzett vizsgálatok biztonságossági adataiból következtethetünk.

325 olyan 18 – ≤ 55 éves felnőtt, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty oltásban részesült 90-180 nappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty emlékeztető

oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,4 hónap volt a záró dátumig (2022. március 11.) Ezeknél a résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 70%), a fáradtságérzés (> 60%), a fejfájás (> 40%), az izomfájdalom és hidegrázás (> 20%), valamint az ízületi fájdalom (> 10%) voltak.

A III. fázisú 4. vizsgálat (Study 4) alcsoportjában 305 olyan >55 éves felnőtt, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty oltásban részesült 5-12 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,7 hónap volt a záró dátumig (2022. május 16.). A Comirnaty emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a Comirnaty emlékeztető dózis (harmadik dózis) után tapasztaltakhoz. Az >55 éves résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 60%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 20%), izomfájdalom és hidegrázás (> 10%).

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinasorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

Klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatalt követően a 12 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty klinikai vizsgálataiban és forgalomba hozatalt követően a 12 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés, pruritus, csalánkiütés ^b , angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ^h
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén

	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^e

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező csalánkiütés és angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban, a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzs számot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a az ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizálták a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban, és 2 dózis COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dózis vakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunoglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózis beadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 68 fő a placebocsoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 812 fő a placebocsoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNS-vakcina-csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknel, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, ≥ 30 kg/m²-es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hypertonia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 18 198 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 18 325 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI) ^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID 19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség magasabb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebokontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebocsoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy a nélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknek mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (4. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebocsoportban.

4. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózist követő 7 naptól a placebokontrollos utánkövetés esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^e)
1. dózis után ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztes vagy szaglásvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 lézés percenként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igénye];
- Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
- Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
- Felvétel intenzív osztályra;
- Halál.

a. n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.

b. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 dózis vizsgálati beavatkozást kaptak.

e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.

f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.

g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterok analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek (n = 190) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal (n = 170).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke > 0,67 volt.

Immunogenitás 18 éves és idősebb résztvevőknél - emlékeztető dózis után

A Comirnaty emlékeztető dózisának hatásosságát a SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) elemzése alapján határozták meg a 2. vizsgálatban (Study 2). Ebben a vizsgálatban az emlékeztető dózist 5-8 hónappal (medián 7 hónap) a második dózis után alkalmazták. A 2. vizsgálatban az NT50 elemzését az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal végezték, és hasonlították össze az első sorozat után végzett elemzéssel 18 és 55 év közötti személyeknél, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre az emlékeztető dózis beadása után 1 hónapig, az összehasonlítás alapján non-inferioritás igazolódott a geometriai átlag arány (geometric mean ratio, GMR) és a szeroválaszok arányának különbsége tekintetében. A résztvevők szerológiai válaszát úgy határozták meg, hogy ≥ 4 -szeresére emelkedett az NT50 a kiindulási értékhez képest (az első sorozat előtt). Ezeket az elemzéseket az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat. SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) [†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT és szerológiai válaszarány összehasonlítása 1 hónappal az emlékeztető oltás után és 1 hónappal az első sorozat után, 18-55 éves résztvevők, akiknél nem igazolható fertőzés az emlékeztető oltás után 1 hónapig * – emlékeztető dózis értékelhető immunogenitási populáció [‡]

	N	1 hónappal az emlékeztető dózis után (95%-os CI)	1 hónappal az első sorozat után (95%-os CI)	1 hónappal az emlékeztető dózis után - 1 hónappal az első sorozat után (97,5%-os CI)	Teljesült a non-inferioritás célértéke (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6, 2760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	I ^d
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%, 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%, 97,6%)	4,5% ^g (1,0%, 7,9% ^h)	I ⁱ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2; I/N = igen/nem.

† A SARS-CoV-2 NT50 értékeket a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. Az assay az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riportervírust használ, és a vírus neutralizációját Vero-sejt monolayer alkalmazásával olvassuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynél a vírus 50%-a neutralizálódik.

- * Azokat a résztvevőket vontuk be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (legfeljebb 1 hónappal a Comirnaty emlékeztető dózis beadása után) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz az N-kötő antitest [szérum] negatív és a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal), és akiknél negatív volt a NAAT (orrtampon) minden előre nem tervezett viziten, legfeljebb 1 hónappal az emlékeztető dózis után.
- ± Minden alkalmas résztvevő, aki 2 dózis Comirnaty-t kapott az eredetileg randomizált módon, a 2. dózist pedig az előre meghatározott időablakon belül (az 1. dózis után 19-42 napon belül), megkapta a Comirnaty emlékeztető dózisát, legalább 1 érvényes és határozott immunogenitási eredménnyel rendelkező emlékeztető dózis után egy megfelelő időablakon belül végzett vérvételből (az emlékeztető dózis után 28-42 napon belül), és a klinikus szerint nem volt más fontos protokollbeli eltérés.
- a. $n = A$ résztvevők száma érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel mindkét mintavételi időpontot a megadott időablakban végezve.
- b. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-t a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (a Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ értékre állítottuk be.
- c. A GMR-eket és a kétoldalas 97,5%-os CI-t úgy számítottuk ki, hogy az assay logaritmusainak és a megfelelő CI-knek az átlagos különbségeit hatványoztuk (a Student t-eloszlás alapján).
- d. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$, és a GMR pontbecslése $\geq 0,80$.
- e. $N = A$ résztvevők száma érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel az adott assay esetén a kiinduláskor, a 2. dózis után 1 hónappal és az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal a megadott időablakon belül. Ezek az értékek a százalékszámításoknál a nevezők.
- f. $n = A$ résztvevők száma, akiknél az adott assay esetén szeroválasz alakult ki az adott dózis / mintavételi idő esetén.
- g. Az arányok különbsége, százalékban kifejezve (1 hónappal az emlékeztető dózis után – 1 hónappal a 2. dózis után).
- h. Módosított Wald kétoldalas CI az arányok különbségének kiszámításához, százalékban kifejezve.
- i. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a százalékos különbség alsó határa $> -10\%$.

A vakcina hatásossága 16 éves és idősebb személyeknél - emlékeztető dózis után

A 4. vizsgálat (Study 4) interim hatásossági elemzése, egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben körülbelül 10 000 fő – 16 éves és idősebb, korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2) – részvételével értékelték a megerősített COVID-19 eseteket, amelyek az emlékeztető dózis után legalább 7 nappal kezdődő időszakból a záró dátumig (2021. október 5) előfordultak. A vizsgálatban az emlékeztető dózis után a medián utánkövetési idő 2,5 hónap volt. Az emlékeztető dózist 5-13 hónappal (medián 11 hónap) a második dózis után alkalmazták. Felmérték a Comirnaty emlékeztető dózisának hatásosságát az első vakcinasorozat után a placebo emlékeztető csoporthoz képest, akik csak az első vakcinasorozat dózisait kapták.

A vakcina relatív hatásosságával kapcsolatos információk azoknál a 16 éves és idősebb résztvevőknél, akiknél korábban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot, a 6. táblázatban láthatók. A vakcina relatív hatásossága azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban észleltek vagy nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot 94,6% volt (95%-os CI: 88,5%-97,9%), hasonló ahhoz, amit azoknál a résztvevőknél tapasztaltak, akiknél korábban nem észleltek fertőzésre utaló bizonyítékot. Az elsődleges COVID-19-esetek száma az emlékeztető dózis után legalább 7 nappal kezdődő időszakból 7 elsődleges eset volt a Comirnaty-csoportban és 124 elsődleges eset a placebocsoportban.

6. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése az emlékeztető dózis beadása utáni 7. naptól – 16 éves és idősebb résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül – értékelhető hatásossági populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal az emlékeztető dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
	Comirnaty N^a = 4695 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Placebo N^a = 4671 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Vakcina relatív hatásossága % (95%-os CI)^e
Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal az emlékeztető dózis beadása után	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérzésvesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az emlékeztető dózis beadása előtti 7 napban) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a NAAT [orrkenet] teszttel az 1. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten az emlékeztető dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az emlékeztető dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina relatív hatásossága a Comirnaty emlékeztető csoportban a placebo csoporthoz viszonyítva (nem emlékeztető).
- A vakcina relatív hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

Immunogenitás más engedélyezett COVID-19-vakcinával végzett első oltássorozat után adott emlékeztető dózist követően

A Comirnaty emlékeztető dózisának (30 mikrogramm) hatásosságát az Amerikai Egészségügyi Intézet (National Institutes of Health, NIH) egy független vizsgálatában, egy az Egyesült Államokban végzett I/II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (NCT04889209) határozták meg olyan személyeknél, akiknél más engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis). Ebben a vizsgálatban azok a felnőttek (19-80 év), akiknél az elsődleges vakcinasorozat Moderna 100 mikrogramm 2 adagjával (N = 51, átlagos életkor 54±17), Janssen egy adagjával (N = 53, átlagos életkor 48±14) vagy Comirnaty 30 mikrogramm 2 adagjával (N = 50, átlagos életkor 50±18) történt legalább 12 héttel a bevonás előtt, és akiknél korábban nem történt SARS-CoV-2-fertőzés, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kaptak. A Comirnaty emlékeztető dózis után a neutralizáló antitestek titerének GMR-értéke 36-szorosára emelkedett a Janssen, 12-szeresére a Moderna és 20-szorosára a Comirnaty elsődleges dózisai után.

A Comirnaty heterológ emlékeztető adagját a CoV-BOOST vizsgálatban (EudraCT 2021-002175-19), egy multicentrikus, randomizált, kontrolllos, II. fázisú vizsgálatban is értékelték. A vizsgálatban egy COVID-19-vakcina harmadik emlékeztető adagját értékelték 107 felnőtt résztvevőnél (átlagos életkor 71 év, interkvartilis tartomány: 54-77 év), a résztvevőket legalább 70 nappal az AstraZeneca COVID-19-vakcina 2 adagja után randomizálták. Az AstraZeneca COVID-19-vakcina első sorozata után a pszeudovírus (vad típus), neutralizáló antitest NT50 GMR-értéke 21,6-szoros emelkedést mutatott a Comirnaty heterológ emlékeztető adagja esetén (n = 95).

55 évesnél idősebb résztvevők immunogenitása – Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után

A 4. vizsgálat (Study 4) egy alvizsgálatának (E alvizsgálat) időközi elemzése során 305 olyan 55 évnél idősebb felnőtt, aki megkapta a Comirnaty 3 dózisból álló sorozatát, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kapott (negyedik dózis) 5-12 hónappal a 3. dózis beadása után. Az immunogenitási alcsoport adatait lásd a 7. táblázatban.

18 – ≤55 éves résztvevők immunogenitása – Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után

A III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportjában (D alvizsgálat) és a III. fázisú 4. vizsgálat (Study 4) egy alcsoportjában 325 olyan 18 – ≤55 éves résztvevő, aki megkapta a Comirnaty 3 dózisból álló sorozatát, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kapott (negyedik dózis) 90-180 nappal a 3. dózis beadása után. Az immunogenitási alcsoport adatait lásd a 7. táblázatban.

7. táblázat. A C4591031 vizsgálat D alvizsgálatának (2. kohorsz – teljes kiterjesztett készlet) és az E alvizsgálatának (kiterjesztett kohorsz – immunogenitási alcsoport) immunogenitási adatainak összefoglalása – résztvevők, akik Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist (negyedik dózis) kaptak – résztvevők, akiknél nincs bizonyíték a fertőzésre az emlékeztető dózis után 1 hónappal – értékelhető immunogenitási populáció

GMT	Dózis/ mintavétel időpontja ^a	D alvizsgálat (18 -≤ 55 éves) Comirnaty 30 mikrogramm		E alvizsgálat (> 55 éves) Comirnaty 30 mikrogramm	
		N ^b	GMT (95%-os CI ^d)	N ^b	GMT (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/Prevax	226	315,0 (269,0, 368,9)	167	67,5 (52,9, 86,3)
	1/1 hónap	228	1063,2 (935,8, 1207,9)	163	455,8 (365,9, 567,6)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – referencia törzs – NT50 (titer)	1/Prevax	226	3999,0 (3529,5, 4531,0)	179	1389,1 (1142,1, 1689,5)
	1/1 hónap	227	12009,9 (10 744,3, 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6, 6887,4)
Szeroválasz aránya a 4. dózis után 1 hónappal		N ^c	n ^e (%) (95%-os CI ^f)	N ^c	n ^e (%) (95%-os CI ^f)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/1 hónap	226	91 (40,3%) (33,8, 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7, 65,1)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – referencia törzs – NT50 (titer)	1/1 hónap	225	76 (33,8%) (27,6, 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6, 56,7)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag arány; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A Comirnaty (30 mikrogramm) 3. és 4. dózisa között eltelt medián idő 4,0 hónap a D alvizsgálat 2. kohorszában és 6,3 hónap az E alvizsgálat kiterjesztett kohorszában.

Megjegyzés: D alvizsgálat teljes kiterjesztett készlet = 2. kohorsz a sentinel csoport nélkül; E alvizsgálat immunogenitási alcsoport = 230 résztvevőből álló véletlenszerű minta minden vakcina csoportban a kiterjesztett kohorszból.

Megjegyzés: Az elemzésben azok vettek részt, akiknél nem volt igazolható szerológiai vagy virológiai módszerrel korábbi (a vizsgálati vakcina beadását követő 1 hónapos vérmintavétel előtt) SARS-CoV-2-fertőzés (azaz N-kötő antitest [szérum] vizsgálata negatív volt a vizsgálati vakcina alkalmazásakor és a vakcina beadását követő 1 hónapos viziten, negatív volt a NAAT [orrkenet] eredmény a vizsgálati oltási viziten, és a vakcina beadását követő 1 hónapos vérmintavétel előtti minden előre nem tervezett viziten), és nem szerepelt COVID-19 a körelőzményben.

Megjegyzés: A szerovlasz a kiindulasi ertekhez kepest ≥ 4 -szeres emelkedest jelent (a vizsgalati vakcina alkalmazasa elott). Ha a kiindulasi ertek az LLOQ alatt van, az oltas utani $\geq 4 \times$ LLOQ-ertek szerovlasznanq minosul.

- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma a vakcináció előtti időpontban és az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek logaritmusára és a megfelelő CI-k átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- n = A résztvevők száma, akiknél az adott assay esetén szerovlasz alakult ki az adott dózis / mintavételi idő esetén.
- Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkezett összhangban a gyulladáshoz tartozó reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párzás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párzás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párzás előttől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységre, vemhességére, az embriófötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxi-butil)azanedil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)

2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
koleszterin
kálium-klorid
kálium-dihidrogén-foszfát
nátrium-klorid
dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát
szacharóz
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
sósav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt anyagokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

2 évig tárolható -90 °C és -60 °C között.

A 2 éves lejáratú időn belül a bontatlan injekciós üvegek -25 °C és -15 °C közötti hőmérsékleten egy alkalommal legfeljebb 2 hétig tárolhatók és szállíthatók, illetve visszahelyezhetők -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékletre.

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 195 injekciós üvegből álló vakcina csomag felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 3 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C-on) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

+2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 1 hónapig lehet tárolni a 2 éves lejáratú időn belül.

Az 1 hónapos időtartamon belül, amikor az injekciós üveg +2 °C és +8 °C között tárolható, legfeljebb 48 óra használható fel a szállításra.

A felbontatlan injekciós üveget maximum 2 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on.

A kiolvasztott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvasztott, nem szabad újra lefagyasztani.

A fagyasztóból történő kivétel utáni hőmérséklet-túllépések

A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina az alábbi időtartamokig stabil:

- -3 °C és +2 °C között tárolva 24 óráig
- +8 °C és +30 °C között tárolva összesen 4 óráig, ebbe beletartozik a maximum 2 óráig, maximum +30 °C-on történő tárolás, ahogy az feljebb olvasható.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Ultra alacsony hőmérsékleten (< -60 °C) tárolt, fagyasztott injekciós üvegek szállítása

- Zárt fedelű injekciós üvegek: az ultra alacsony hőmérsékletéről (< -60 °C) kivett, 195 injekciós üveget tartalmazó tálcákat legfeljebb 5 percig tárolhatjuk legfeljebb +25 °C hőmérsékleten.
- Felbontott fedelű injekciós üvegek: az ultra alacsony hőmérsékletéről (< -60 °C) kivett tálcákat és a kevesebb mint 195 injekciós üveget tartalmazó tálcákat legfeljebb 3 percig tárolhatjuk legfeljebb +25 °C hőmérsékleten.
- Az injekciós üvegeket tartalmazó tálcáknak a legfeljebb +25 °C hőmérsékletéről a fagyasztott tárolási helyre történő visszahelyezésekor a fagyasztott tárolási helyen kell maradniuk legalább

2 órán át azok ismételt kivétele előtt.

A -25 °C és -15 °C között tárolt, fagyasztott injekciós üvegek szállítása

- A fagyasztott (-25 °C és -15 °C között tárolt), zárt fedelű injekciós üvegeket (195 darab) tartalmazó tálcákat a tárolási helyükről történő kivétel után legfeljebb 3 percig tarthatjuk legfeljebb +25 °C hőmérsékleten.
- A fagyasztott (-25 °C és -15 °C között tárolt), felbontott fedelű injekciós üvegeket tartalmazó tálcákat vagy 195 injekciós üvegnél kevesebbet tartalmazó tálcákat a tárolási helyükről történő kivétel után legfeljebb 1 percig tárolhatjuk legfeljebb +25 °C hőmérsékleten.

Ha egy injekciós üveget eltávolítottak a tálcájáról, felhasználás céljából ki kell olvasztani.

Hígított készítmény

A készítmény hígítás utáni kémiai és valós fizikai stabilitását (beleértve a szállítás idejét is) 6 órán át mutatták ki +2 és +30 °C között, nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) injekcióhoz való oldatával történő hígítás után. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítási eljárás kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és hígítás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerezése

0,45 ml koncentrátumot tartalmazó 2 ml-es átlátszó, többadagos injekciós üveg (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott lila lepattintható műanyag kupakkal lezárva. 6 adag injekciós üvegenként, lásd 6.6 pont.

A csomag tartalma: 195 db injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty-t egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **lila műanyag kupak** található, és **a termék neve Comirnaty 30 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (12 éves és idősebb személyek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveget fagyasztva kell tárolni, és a hígítás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 195 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 3 órát is igénybe vehet. Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on, azonnali felhasználáshoz.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 1 hónapig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratú időt (EXP) megelőzően. Az 1 hónapon belül, amikor a vakcina +2 °C és +8 °C között tárolható, legfeljebb 48 óra használható fel a szállításra.
- A hígítás előtt hagyja, hogy a kiolvasztott injekciós üvegek elérjék a szobahőmérsékletet. A

felbontatlan injekciós üveget maximum 2 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- A hígítás előtt óvatosan fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget 10-szer. Ne rázza.
- A hígítás előtt a kiolvadt diszperzió átlátszatlan, fehér vagy törtfehér amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **1,8 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aszeptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 1,8 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **6 órán** belül (beleértve a szállítás idejét is).
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,25 ml-t tartalmaz, melyből 6, egyenként 0,3 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty-t.
6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisonak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 6 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egyadagos vagy többadagos, szürke kupakos injekciós üveg. Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

Egy egyadagos injekciós üveg egy 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egy többadagos injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

30 mikrogramm tozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskébe ágyazva) adagonként (0,3 ml).

A tozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós injekció.

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű, fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, 12 éves és idősebb személyek körében.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

12 évesek és idősebbek

A Comirnaty-t intramuscularisan kell beadni egyetlen 0,3 ml-es dózisban 12 éves és idősebb személyeknek a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty-t a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált, 12 éves és idősebb személyek

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati kiszerezések állnak rendelkezésre 6 hónapos és idősebb csecsemők és 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónapnál fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Idősek

Dózismódosításra nincs szükség ≥ 65 éves korú, idős személyeknél.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty 30 mikrogramm/adag diszperziós injekciót intramuscularisan kell beadni (lásd 6.6 pont). Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kiolvasztására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Egyadagos injekciós üveg

A Comirnaty egyadagos injekciós üvege a vakcina 0,3 ml-es adagját tartalmazza.

- Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag Comirnaty-t.
- Semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- Több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

Többadagos injekciós üveg

A Comirnaty többadagos injekciós üvege a vakcina 6, egyenként 0,3 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 6 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,3 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,3 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty-val végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Comirnaty-val a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyeléses adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis/foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A Comirnaty alkalmazható terheseknél.

Szoptatás

Nem várható az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a Comirnaty szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az oltás után szoptató nők körében szerzett megfigyeléses adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukzív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty-t, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%) fő 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebo-csoportban) követtek a második dózis beadása után ≥ 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111, (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebo-csoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebo-csoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 50%), izomfájdalom (>40%), hidegrázás (> 30%), ízületi fájdalom (> 20%), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (> 10%), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a Comirnaty második dózisának beadását követően ≥ 4 hónapig követték.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltékhez. A 2 dózisban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, illetve 301 résztvevőt követték ≥ 6 hónapig az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 30%), hidegrázás és ízületi fájdalom (> 20%).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követték ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

12 éves és idősebb résztvevők – következő emlékeztető dózisok után

A 12 éves és idősebb résztvevőknél a Comirnaty emlékeztető dózisának biztonságosságára a 18 éves és idősebb résztvevőknél a Comirnaty emlékeztető dózisával végzett vizsgálatok biztonságossági adataiból következtethetünk.

325 olyan 18 – ≤55 éves felnőtt, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty oltásban részesült 90-180 nappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,4 hónap volt a záró dátumig (2022. március 11.) Ezeknél a résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 70%), a fáradtságérzés (>60%), a fejfájás (>40%), az izomfájdalom és hidegrázás (> 20%), valamint az ízületi fájdalom (> 10%) voltak.

A III. fázisú 4. vizsgálat (Study 4) alcsoportjában 305 olyan >55 éves felnőtt, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty oltásban részesült 5-12 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,7 hónap volt a záró dátumig (2022. május 16.). A Comirnaty emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a Comirnaty emlékeztető dózis (harmadik dózis) után tapasztaltakhoz. Az >55 éves résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 60%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 20%), izomfájdalom és hidegrázás (> 10%).

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinaszorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózist olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

Klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatalt követően a 12 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori (≥ 1/10), Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000), Nagyon ritka (< 1/10 000), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty klinikai vizsgálataiban és forgalomba hozatalt követően a 12 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés, pruritus, csalánkiütés ^b , angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ^h

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén
	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^e

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakinasorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező csalánkiütés és angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzs számot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a a ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizáltak a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban, és 2 dózis COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dózis vakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózis beadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 68 fő a placebocsoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 812 fő a placebocsoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNS vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, ≥ 30 kg/m²-es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hypertonia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 18 198 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 18 325 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI) ^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID 19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség magasabb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebo-kontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebocsoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy anélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknél mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (4. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebocsoportban.

4. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózist követő 7. naptól a placebokontrollos utánpöketés esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^e)
1. dózis után ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripciós polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztes vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 légzés percenként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igénye];
- Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
- Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
- Felvétel intenzív osztályra;
- Halál.

a. n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.

b. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 adag vizsgálati beavatkozást kaptak.

e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.

f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.

g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követség medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követoen), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterok analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek (n = 190) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal (n = 170).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke > 0,67 volt.

Immunogenitás 18 éves és idősebb résztvevőknél - emlékeztető dózis után

A Comirnaty emlékeztető dózisának hatásosságát a SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) elemzése alapján határozták meg a 2. vizsgálatban (Study 2). Ebben a vizsgálatban az emlékeztető dózist 5-8 hónappal (medián 7 hónap) a második dózis után alkalmazták. A 2. vizsgálatban az NT50 elemzését az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal végezték, és hasonlították össze az első sorozat után végzett elemzéssel 18 és 55 év közötti személyeknél, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre az emlékeztető dózis beadása után 1 hónapig, az összehasonlítás alapján non-inferioritás igazolódott a geometriai átlag arány (geometric mean ratio, GMR) és a szeroválaszok arányának különbsége tekintetében. A résztvevők szerológiai válaszát úgy határozták meg, hogy ≥ 4 -szeresére emelkedett az NT50 a kiindulási értékhez képest (az első sorozat előtt). Ezeket az elemzéseket az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat. SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) [†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT és szerológiai válaszarány összehasonlítása 1 hónappal az emlékeztető oltás után és 1 hónappal az első sorozat után, 18-55 éves résztvevők, akiknél nem igazolható fertőzés az emlékeztető oltás után 1 hónapig * – emlékeztető dózis értékelhető immunogenitási populáció [‡]

	n	1 hónappal az emlékeztető dózis után (95%-os CI)	1 hónappal az első sorozat után (95%-os CI)	1 hónappal az emlékeztető dózis után - 1 hónappal az első sorozat után (97,5%-os CI)	Teljesült a non-inferioritás célértéke (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6, 2760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	I ^d
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%, 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%, 97,6%)	4,5% ^g (1,0%, 7,9% ^h)	I ⁱ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2; I/N = igen/nem.

- † A SARS-CoV-2 NT50 értékeket a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. Az assay az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riportervírust használ, és a vírus neutralizációját Vero-sejt monolayer alkalmazásával olvassuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynél a vírus 50%-a neutralizálódik.
- * Azokat a résztvevőket vontuk be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (legfeljebb 1 hónappal a Comirnaty emlékeztető dózis beadása után) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz az N-kötő antitest [szérum] negatív és a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal), és akiknél negatív volt a NAAT (orrtampon) minden előre nem tervezett viziten, legfeljebb 1 hónappal az emlékeztető dózis után.
- ± Minden alkalmas résztvevő, aki 2 dózis Comirnaty-t kapott az eredetileg randomizált módon, a 2. dózist pedig az előre meghatározott időablakon belül (az 1. dózis után 19-42 napon belül), megkapta a Comirnaty emlékeztető dózisát, legalább 1 érvényes és határozott immunogenitási eredménnyel rendelkezett az emlékeztető dózis után egy megfelelő időablakon belül végzett vérvételből (az emlékeztető dózis után 28-42 napon belül), és a klinikus szerint nem volt más fontos protokollbeli eltérés.
- a. $n = A$ résztvevők száma érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel mindkét mintavételi időpontot a megadott időablakban végezve.
- b. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-t a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (a Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ értékre állítottuk be.
- c. A GMR-eket és a kétoldalas 97,5%-os CI-t úgy számítottuk ki, hogy az assay logaritmusainak és a megfelelő CI-knek az átlagos különbségeit hatványoztuk (a Student t-eloszlás alapján).
- d. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$, és a GMR pontbecslése $\geq 0,80$.
- e. $N = A$ résztvevők száma érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel az adott assay esetén a kiinduláskor, a 2. dózis után 1 hónappal és az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal a megadott időablakon belül. Ezek az értékek a százalékszámításoknál a nevezők.
- f. $n = A$ résztvevők száma, akiknél az adott assay esetén szeroválasz alakult ki az adott dózis / mintavételi idő esetén.
- g. Az arányok különbsége, százalékban kifejezve (1 hónappal az emlékeztető dózis után – 1 hónappal a 2. dózis után).
- h. Módosított Wald kétoldalas CI az arányok különbségének kiszámításához, százalékban kifejezve.
- i. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a százalékos különbség alsó határa $> -10\%$.

A vakcina hatásossága 16 éves és idősebb személyeknél - emlékeztető dózis után

A 4. vizsgálat (Study 4) interim hatásossági elemzése, egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben körülbelül 10 000 fő – 16 éves és idősebb, korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2) – részvételével értékelték a megerősített COVID-19 eseteket, amelyek az emlékeztető dózis után legalább 7 nappal kezdődő időszaktól a záró dátumig (2021. október 5) előfordultak. A vizsgálatban az emlékeztető dózis után a medián utánkövetési idő 2,5 hónap volt. Az emlékeztető dózist 5-13 hónappal (medián 11 hónap) a második dózis után alkalmazták. Felmérték a Comirnaty emlékeztető dózisának hatásosságát az első vakcina sorozat után a placebo emlékeztető csoporthoz képest, akik csak az első vakcinaszorozat dózisait kapták.

A vakcina relatív hatásosságával kapcsolatos információk azoknál a 16 éves és idősebb résztvevőknél, akiknél korábban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot, a 6. táblázatban láthatók. A vakcina relatív hatásossága azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban észleltek vagy nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot 94,6% volt (95%-os CI: 88,5%-97,9%), hasonló ahhoz, amit azoknál a résztvevőknél tapasztaltak, akiknél korábban nem észleltek fertőzésre utaló bizonyítékot. Az elsődleges COVID-19 esetek száma az emlékeztető dózis után legalább 7 nappal kezdődő időszaktól 7 elsődleges eset volt a Comirnaty csoportban és 124 elsődleges eset a placebo csoportban.

6. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése az emlékeztető dózis beadása utáni 7. naptól – 16 éves és idősebb résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül – értékelhető hatásossági populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal az emlékeztető dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
	Comirnaty N^a = 4695 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Placebo N^a = 4671 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Vakcina relatív hatásossága % (95%-os CI)^e
Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal az emlékeztető dózis beadása után	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az emlékeztető dózis beadása előtti 7 napban) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a NAAT [orrkenet] teszttel az 1. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten az emlékeztető dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az emlékeztető dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina relatív hatásossága a Comirnaty emlékeztető csoportban a placebo csoporthoz viszonyítva (nem emlékeztető).
- A vakcina relatív hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

Immunogenitás más engedélyezett COVID-19-vakcinával végzett első oltássorozat után adott emlékeztető dózist követően

A Comirnaty emlékeztető dózisának (30 mikrogramm) hatásosságát az Amerikai Egészségügyi Intézet (National Institutes of Health, NIH) egy független vizsgálatában, egy az Egyesült Államokban végzett I/II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (NCT04889209) határozták meg olyan személyeknél, akiknél más engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis). Ebben a vizsgálatban azok a felnőttek (19-80 év), akiknél az elsődleges vakcinasorozat Moderna 100 mikrogramm 2 adagjával (N = 51, átlagos életkor 54±17), Janssen egy adagjával (N = 53, átlagos életkor 48±14) vagy Comirnaty 30 mikrogramm 2 adagjával (N = 50, átlagos életkor 50±18) történt legalább 12 héttel a bevonás előtt, és akiknél korábban nem történt SARS-CoV-2-fertőzés, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kaptak. A Comirnaty emlékeztető dózis után a neutralizáló antitestek titerének GMR-értéke 36-szorosára emelkedett a Janssen, 12-szeresére a Moderna és 20-szorosára a Comirnaty elsődleges dózisai után.

A Comirnaty heterológ emlékeztető adagját a CoV-BOOST vizsgálatban (EudraCT 2021-002175-19), egy multicentrikus, randomizált, kontrollós, II. fázisú vizsgálatban is értékelték. A vizsgálatban egy COVID-19-vakcina harmadik emlékeztető adagját értékelték 107 felnőtt résztvevőnél (átlagos életkor 71 év, interkvartilis tartomány: 54-77 év), a résztvevőket legalább 70 nappal az AstraZeneca COVID-19-vakcina 2 adagja után randomizálták. Az AstraZeneca COVID-19-vakcina első sorozata után a pszeudovírus (vad típus), neutralizáló antitest NT50 GMR-értéke 21,6-szoros emelkedést mutatott a Comirnaty heterológ emlékeztető adagja esetén (n = 95).

55 évesnél idősebb résztvevők immunogenitása – Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után

A 4. vizsgálat (Study 4) egy alvizsgálatának (E alvizsgálat) időközi elemzése során 305 olyan 55 évnél idősebb felnőtt, aki megkapta a Comirnaty 3 dózisból álló sorozatát, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kapott (negyedik dózis) 5-12 hónappal a 3. dózis beadása után. Az immunogenitási alcsoport adatait lásd a 7. táblázatban.

18 – ≤55 éves résztvevők immunogenitása – Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után

A III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportjában (D alvizsgálat) és a III. fázisú 4. vizsgálat (Study 4) egy alcsoportjában 325 olyan 18 – ≤55 éves résztvevő, aki megkapta a Comirnaty 3 dózisból álló sorozatát, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kapott (negyedik dózis) 90-180 nappal a 3. dózis beadása után. Az immunogenitási alcsoport adatait lásd a 7. táblázatban.

7. táblázat. A C4591031 vizsgálat D alvizsgálatának (2. kohorsz – teljes kiterjesztett készlet) és az E alvizsgálatának (kiterjesztett kohorsz – immunogenitási alcsoport) immunogenitási adatainak összefoglalása – résztvevők, akik Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist (negyedik dózis) kaptak – résztvevők, akiknél nincs bizonyíték a fertőzésre az emlékeztető dózis után 1 hónappal – értékelhető immunogenitási populáció

GMT	Dózis/ mintavétel időpontja ^a	D alvizsgálat (18 és ≤ 55 év között) Comirnaty 30 mikrogramm		E alvizsgálat (> 55 éves) Comirnaty 30 mikrogramm	
		N ^b	GMT (95%-os CI ^d)	N ^b	GMT (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/Prevax	226	315,0 (269,0, 368,9)	167	67,5 (52,9, 86,3)
	1/1 hónap	228	1063,2 (935,8, 1207,9)	163	455,8 (365,9, 567,6)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – referencia törzs – NT50 (titer)	1/Prevax	226	3999,0 (3529,5, 4531,0)	179	1389,1 (1142,1, 1689,5)
	1/1 hónap	227	12009,9 (10 744,3, 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6, 6887,4)
Szeroválasz aránya a 4. dózis után 1 hónappal		N ^c	n^e (%) (95%-os CI^f)	N ^c	n^e (%) (95%-os CI^f)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/1 hónap	226	91 (40,3%) (33,8, 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7, 65,1)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – referencia törzs – NT50 (titer)	1/1 hónap	225	76 (33,8%) (27,6, 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6, 56,7)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag arány; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A Comirnaty (30 mikrogramm) 3. és 4. dózisa között eltelt medián idő 4,0 hónap a D alvizsgálat 2. kohorszában és 6,3 hónap az E alvizsgálat kiterjesztett kohorszában.

Megjegyzés: D alvizsgálat teljes kiterjesztett készlet = 2. kohorsz a sentinel csoport nélkül; E alvizsgálat immunogenitási alcsoport = 230 résztvevőből álló véletlenszerű minta minden vakcina csoportban a kiterjesztett kohorszból.

Megjegyzés: Az elemzésben azok vettek részt, akiknél nem volt igazolható szerológiai vagy virológiai módszerrel korábbi (a vizsgálati vakcina beadását követő 1 hónapos vérmintavétel előtt) SARS-CoV-2-fertőzés (azaz N-kötő antitest [szérum] vizsgálata negatív volt a vizsgálati vakcina alkalmazásakor és a vakcina beadását követő 1 hónapos viziten, negatív volt a NAAT [orrkenet] eredmény a vizsgálati oltási viziten, és a vakcina

beadását követő 1 hónapos vérmintavétel előtti minden előre nem tervezett viziten), és nem szerepelt COVID-19 a kórelőzményben.

Megjegyzés: A szeroválás a kiindulási értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést jelent (a vizsgálati vakcina alkalmazása előtt). Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ-érték szeroválásnak minősül.

- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma a vakcináció előtti időpontban és az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek logaritmusára és a megfelelő CI-k átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- n = A résztvevők száma, akiknél az adott assay esetén szeroválás alakult ki az adott dózis / mintavételi idő esetén.
- Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkezett összhangban a gyulladáshoz való reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párnás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párnás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párnás előttől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységére, vemhességére, az embriofötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxibutil)azanedii)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
koleszterin
trometamol
trometamol-hidroklorid
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

2 évig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható az átvétel után.

Egyadagos injekciós üveg

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C-on) 30 perc alatt.

Többadagos injekciós üveg

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C-on) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

10 hétig lehet tárolni és szállítani a 2 éves lejárati időn belül +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten.

- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejárati időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejárati idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejárati időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten veszi át, +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. A lejárati időt a külső dobozon frissíteni kell, hogy megfeleljen a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejárati időnek, és az eredeti lejárati időt át kell húzni.

A felbontatlan injekciós üvegeket maximum 12 órán át lehet tárolni +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten.

A kioldott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvadt, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és +2 °C között tárolva 10 hétig stabil, a +2 °C és +8 °C közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Felbontott injekciós üveg

A készítmény kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki +2 és +30 °C között, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontási folyamat kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatait. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és első felbontás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerezése

Comirnaty diszperzió 2 ml-es átlátszó, injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott szürke lepattintható műanyag kupakkal lezárva.

Egy egyadagos injekciós üveg egy 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egy többadagos injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egyadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg vagy 195 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty-t egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról, hogy az injekciós üvegen szürke műanyag kupak található, és a termék neve Comirnaty 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció (12 éves és idősebb személyek).**
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.

- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
 - Egyadagos injekciós üveg: 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag 2 óra alatt olvasztható fel.
 - Többadagos injekciós üveg: 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag 6 óra alatt olvasztható fel.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratú időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratú időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.
 - Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
 - Összekeverés után a vakcinának fehér-törtfehér diszperziónak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
 - Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg egyadagos vagy többadagos, és kövesse az alábbi kezelésre vonatkozó alkalmazandó utasításokat:
 - Egyadagos injekciós üveg
 - Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag vakcinát.
 - Semmisítse meg az injekciós üveget és annak maradék tartalmát.
 - Többadagos injekciós üveg
 - A többadagos injekciós üveg 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz.
 - Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
 - Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty-t.
- 6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
 - Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
 - Rögzítse a megfelelő dátumot/időt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Egyadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/013

Többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A többadagos, narancssárga kupakos injekciós üveg tartalmát fel kell hígítani a felhasználás előtt.

Egy injekciós üveg (1,3 ml) hígítás után 10, egyenként 0,2 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

10 mikrogramm tozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskékbe ágyazva) adagonként (0,2 ml).

A tozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz (steril koncentrátum).

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, 5-11 éves gyermekek körében.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek

A Comirnaty-t 10 mikrogramm/adag dózisban, intramuscularisan kell beadni hígítás után egyetlen 0,2 ml-es dózisban 5–11 éves gyermekeknek a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty készítményt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált, 5 éves és idősebb személyek

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

A Comirnaty 10 mikrogramm/adag kizárólag 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél alkalmazható.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati kiszerelések állnak rendelkezésre 6 hónap – 4 éves (azaz 6 hónapnál idősebb, de 5 évesnél fiatalabb) csecsemők és gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb kiszerelések alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónapnál fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt intramuscularisan kell beadni hígítás után (lásd 6.6 pont).

Hígítás után a Comirnaty injekciós üvege a vakcina 10, egyenként 0,2 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 10 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 10 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,2 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,2 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kiolvasztására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kiseb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty-val végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Comirnaty-val a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyelés adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis/foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A Comirnaty alkalmazható terheseknél.

Szoptatás

Nem várható az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a Comirnaty szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az oltás után szoptató nők körében szerzett megfigyelés adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukzív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – 2 dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) összesen 3109 gyermek (5-11 évesek) kapott legalább 1 dózis Comirnaty 10 mikrogramm/adag-ot, és összesen 1538 gyermek (5-11 évesek) kapott placebót. A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzésekor – amelyet a 2022. május 20-i határideig gyűjtött adatokkal végeztek – 2206 gyermeket (1481 fő a Comirnaty 10 mikrogramm-csoportban és 725 fő a placebocsoportban) követtek a Comirnaty 10 mikrogramm második dózisának beadását követően legalább 4 hónapig a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban. A 3. vizsgálat biztonságossági értékelése folyamatban van.

A Comirnaty átfogó biztonságossági profilja az 5-11 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltékhez. Azon 5-11 éves gyermekek körében, akik 2 dózist kaptak, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 30%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (≥ 20%), izomfájdalom, hidegrázás és hasmenés (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy alvizsgálatában összesen 401 gyermek (5-11 évesek) kapott Comirnaty 10 mikrogramm emlékeztető dózist az első sorozat befejezése után legalább 5 hónappal (5-9 hónap). A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzéseit a 2022. március 22-i határideig gyűjtött adatokkal végezték (átlagos utánkövetési idő 1,3 hónap volt).

Az emlékeztető dózis átfogó biztonságossági profilja hasonló volt az első vakcinasorozat után megfigyelthez. Az 5-11 éves gyermekek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 70%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 30%), izomfájdalom, hidegrázás, az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (> 10%).

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a második dózis beadását követően ≥ 4 hónapig követték.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 éves serdülők körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. A 2 adagban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő –16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty 30 mikrogramm-ot, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%), 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követték a második dózis beadása után ≥ 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111 (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 50%), izomfájdalom (>40%), hidegrázás (> 30%), ízületi fájdalom (> 20%), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (> 10%), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktoгенitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1-8,5 hónap) volt, és 301 résztvevőt ≥ 6 hónapig követték az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 30%), hidegrázás és ízületi fájdalom (> 20%).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a

Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alsóportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinaszorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

Klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatalt követően az 5 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty klinikai vizsgálataiban és forgalomba hozatalt követően az 5 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés, pruritus, csalánkiütés ^b , angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ⁱ
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén

	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén ^h
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^g

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező csalánkiütés és angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- 5-11 éves gyermekeknél gyakrabban (nagyon gyakori) alakult ki bőrpír a beadás helyén.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzszzámot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a a ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizáltak a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban és 2 dózis COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dóziszvakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózisbeadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 68 fő a placebo csoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 812 fő a placebo csoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNS vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, ≥ 30 kg/m²-es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hypertonia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 18 198 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 18 325 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI) ^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID-19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség magasabb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebo-kontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripciós polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebocsoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy a nélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknek mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (4. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebocsoportban.

4. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózist követő 7. naptól a placebokontrollos utánpótlás esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^e)
1. dózis után 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztes vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 lézés percenként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igénye];
- Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
- Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
- Felvétel intenzív osztályra;
- Halál.

a. n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.

b. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 dózis vizsgálati beavatkozást kaptak.

e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.

f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.

g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterek analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek (n = 190) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal (n = 170).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke > 0,67 volt.

Hatásosság és immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél -2 dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy I/II/III. fázisú vizsgálat, amely egy nyílt elrendezésű dóziskereső fázisból (I. fázis) és egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, placebóként fiziológiás sóoldatot alkalmazó placebokontrollos, megfigyelő szempontjából titkosított elrendezésű hatásossági részből (II/III. fázis) áll, amelybe 5-11 éves résztvevőket vontak be. A randomizált oltottak többsége (94,4%) a második dózist az 1. dózis beadása után 19-23 nappal kapta.

A vakcina kezdeti hatásossági eredményeket olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, az 5. táblázat mutatja be. Sem a vakcinacsoportban, sem a placebo csoportban nem figyeltek meg COVID 19-eseteket azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban fennállt a SARS-CoV-2-fertőzés.

5. táblázat. A vakcina hatékonysága – A COVID-19 első előfordulása a 2. dózist követő 7. naptól: nincs fertőzésre utaló jel a 2. dózist követő 7. napot megelőzően – II/III. fázis: 5-11 éves gyermekek értékelhető hatékonysági populációja

A COVID-19 első előfordulása a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 5-11 éves gyermekeknél, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
	COVID-19 mRNS Vakcina 10 mikrogramm/dózis N^a=1305 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)
5-11 éves gyermekek	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7, 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy

gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztes vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7 napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- a. N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- b. n_1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- c. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- d. n_2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

Előre meghatározott hipotézisen alapuló hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID 19 esetekkel, amelyek a titkosított elrendezésű, placebokontrollos követés során halmazódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 3. vizsgálat hatásossági elemzésében 5-11 éves gyermekeknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 2703 fő közül 10 fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1348 fő közül 42-en fertőződtek meg. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 88,2% (95% os CI: 76,2-94,7) volt abban az időszakban, amikor a delta-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 3018 fő körében 12 esetről, a placebót kapott 1511 fő körében pedig 42 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben 85,7% (95% os CI: 72,4-93,2).

A 3. vizsgálatban a SARS-CoV-2 50%-os neutralizáló titerének (NT50) elemzése 1 hónappal a 2. dózis után a résztvevők véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjában hatékonyságot mutatott ki az immunválaszok immunáthidálásával (immunobridging), összehasonlítva az 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb és 12 évesnél fiatalabb) gyermekeket a 3. vizsgálat II/III. fázisában a 16-25 éves résztvevőkkel a 2. vizsgálat II/III. fázisában, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis után 1 hónapig, teljesíti az előre meghatározott immunáthidálás kritériumait mind a geometriai átlagarány (GMR), mind a szeroválasz különbség tekintetében; a szeroválaszt úgy határozták meg, hogy legalább 4-szeres növekedés van jelen a SARS-CoV-2 NT50-értékében a kiindulási értékhez képest (1. dózis előtt).

A SARS-CoV-2 NT50 GMR-értéke 1 hónappal a 2. dózis után 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és a 16-25 éves fiatal felnőtteknél összehasonlítva 1,04 volt (kétoldalas 95%-os CI: 0,93-1,18). Azoknál a résztvevőknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés a 2. dózisbeadása után 1 hónapig a 2. dózisbeadása után a szeroválasz aránya a következő volt: 5-11 éves gyermekeknél 99,2% és a 16-25 éves résztvevőknél 99,2%. A szeroválasszal rendelkező résztvevők arányának különbsége a 2 korcsoport között (gyermekek – fiatal felnőttek) 0,0% volt (kétoldalas 95%-os CI: -2,0%-2,2%). Ezt az információt a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat. Az 50%-os neutralizáló titer geometriai átlagarányának összefoglalása és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása 5-11 éves gyermekeknél (3. vizsgálat) és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat) – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 2. dózis alkalmazása után 1 hónappig – immunáthidalo alcsoport – II/III. fázis – értékelhető immunogenitási populáció

		COVID-19 mRNS vakcina		5-11 éves/ 16-25 éves	
		10 mikrogramm/adag 5-11 éves N ^a =264	30 mikrogramm/adag 16-25 éves N ^a =253		
	Időpont^b	GMT^c (95%-os CI^c)	GMT^c (95%-os CI^c)	GMR^d (95%-os CI^d)	Megfelelt az immunológiai áthidaloási célnek^e (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer^f (GMT^c)	1 hónappal a 2. dózis után	1197,6 (1106,1, 1296,6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1.04 (0,93, 1,18)	I
	Időpont^b	n^g (%) (95%-os CI^h)	n^g (%) (95%-os CI^h)	Difference %ⁱ (95%-os CI^j)	Megfelelt az immunológiai áthidaloási célnek^k (I/N)
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén^f	1 hónappal a 2. dózis után	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	I

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 2. dózisbeadása utáni vérvételét követő 1 hónappig) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózisbeadásakor végzett viziten és a 2. dózisbeadása utáni vérvételét követő 1 hónappig, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózisbeadása utáni vérvételét követő 1 hónappig), és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

Megjegyzés: A szeroválaszt úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dóziselőtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szeroválasznak minősül.

- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az oltás előtt és a 2. dózisbeadása után 1 hónappal. Ezeket az értékeket a szeroválasz arányának százalékos számításánál is használt nevezők.
- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (5-11 éves kor mínusz 16-25 éves kor) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.
- A GMT-n alapuló immunológiai áthidaloást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayereken olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynek a vírus 50%-a neutralizálódik.
- n = Azon résztvevők száma, akik szeroválással rendelkeznek az NT50 alapján 1 hónappal a 2. dózis után.
- Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok eltérése százalékban kifejezve (5-11 éves kor mínusz 16-25 év).
- Kétoldalas CI, a Miettinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.

- k. A szeroválaszarányon alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválasz különbségre vonatkozóan -10,0%-nál nagyobb.

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) 401, random kiválasztott résztvevő kapott Comirnaty emlékeztető dózist. Az emlékeztető dózis hatásosságára 5-11 éves gyermekeknél az immunogenitásból következtethetünk. Az immunogenitást az NT50 alkalmazásával értékelték a referencia SARS-CoV-2 törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal mért NT50 és az emlékeztető dózis beadása előtti érték összehasonlításával végzett elemzések azt mutatják, hogy a GMT jelentős mértékben emelkedett olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis és az emlékeztető dózis után 1 hónapig. Az elemzés összefoglalása a 7. táblázatban látható.

7. táblázat. A geometriai átlag titer értékek – NT50 – összefoglalása – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel – II/III. fázis – immunogenitási csoport – 5-11 éves gyermekeknél – értékelhető immunogenitási populáció

	Mintavétel időpontja ^a		Az emlékeztető dózis után 1 hónappal / a 2. dózis után 1 hónappal
	Az emlékeztető dózis után 1 hónappal (n ^b =67)	A 2. dózis után 1 hónappal (n ^b =96)	
Módszer (assay)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay - NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén egy adott dózis esetén / mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titek (az emlékeztető dózis után 1 hónappal mínusz a 2. dózis után 1 hónappal) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkezett összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párzás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párzás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párzás előtől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységre, vemhességére, az embriófötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxi-butil)azanedil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
koleszterin
trometamol
trometamol-hidroklorid
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt anyagokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

2 évig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 4 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

+2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 10 hétig lehet tárolni a 2 éves lejárati időn belül.

- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejárati időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejárati idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejárati időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten veszi át, +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. Ellenőrizze, hogy a lejárati idő a külső dobozon frissítve lett, és megfelel a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejárati időnek, és hogy az eredeti lejárati idő át lett húzva.

A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, +8 °C és +30 °C között.

A kiolvasztott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvasztott, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és +2 °C között tárolva 10 hétig stabil, a +2 °C és +8 °C közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Hígított készítmény

A készítmény hígítás utáni kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki +2 °C és +30 °C között, nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) injekcióhoz való oldatával történő hígítás után, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítási eljárás kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultrabolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és hígítás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszérése

1,3 ml koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt tartalmazó 2 ml-es átlátszó, többadagos injekciós üveg (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott narancssárga lepatintható műanyag kupakkal lezárva. 10 adag injekciós üvegenként, lásd 6.6 pont.

Kiszérése: 10 db vagy 195 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszérése kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty-t egészségügyi szakembereknek kell aszeptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **narancssárga műanyag kupak található**, és a termék neve **Comirnaty 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (5– 11 éves gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknev látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 4 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratú időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratú időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.
- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtfehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **1,3 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aszeptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 1,3 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán belül**.
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty-t az 5-11 éves gyermek részére. 10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő

- ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
 - Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
 - A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A többadagos, gesztenyebarna kupakos injekciós üveg tartalmát fel kell hígítani a felhasználás előtt.

Egy injekciós üveg (0,4 ml) hígítás után 10, egyenként 0,2 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Adagonként (0,2 ml) 3 mikrogramm tozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskébe ágyazva).

A tozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz (steril koncentrátum).

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, csecsemők és gyermekek számára 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Csecsemők és gyermekek 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig, COVID-19 első vakcinaszorozat korábbi beadása nélkül, vagy SARS-CoV-2-fertőzés hiányában a kórtörténetben

A Comirnaty-t 3 mikrogramm/adag dózisban, intramuscularisan kell beadni hígítás után, 3 (egyenként 0,2 ml-es) dózissal álló sorozatban. A második dózis beadása 3 héttel az első után javasolt, a harmadik dózis beadása pedig legalább 8 héttel a második után javasolt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Ha egy gyermek betölti az 5. életévét az elsődleges sorozat dózissai között, az elsődleges sorozatot ugyanazzal a 3 mikrogramm/adag dózissal kell befejezni.

Csecsemők és gyermekek 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig, COVID-19 elsődleges vakinasorozat korábbi beadása, vagy SARS-CoV-2-fertőzés esetén a kórtörténetben

A Comirnaty-t 3 mikrogramm/adag dózisban, intramuscularisan kell beadni hígítás után, egyetlen 0,2 ml-es dózisban csecsemőknek és gyermekeknek 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig. Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty-t a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyek, 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

Felcserélhetőség

Az elsődleges sorozat állhat Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vagy Comirnaty Omicron XBB.1.5 készítményből (vagy ezek kombinációjából), de nem szabad túllépni az elsődleges sorozathoz szükséges adagszámot. Az elsődleges sorozatot csak egyszer szabad beadni.

Még nem határozták meg a Comirnaty felcserélhetőségét más gyártók COVID-19-vakcináival.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati kiegészítések állnak rendelkezésre 5-11 éves gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb kiegészítések alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatását 6 hónapnál fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt intramuscularisan kell beadni hígítás után (lásd 6.6 pont).

Hígítás után a Comirnaty injekciós üvege a vakcina 10, egyenként 0,2 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 10 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 10 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,2 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,2 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

6 hónapnál idősebb, de 12 hónapnál fiatalabb csecsemőknél a javasolt beadási hely a comb elülső-oldalsó régiója. 1 éves és idősebb személyeknél a javasolt beadási hely a comb elülső-oldalsó régiója vagy a deltaizom.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kiolvasztására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty-val végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 5 évesnél idősebb személyeknél történő alkalmazása nem javallt.

5 évesnél idősebb személyeknél történő alkalmazással kapcsolatos részleteket lásd az egyéb kiegészítések alkalmazási előírásában.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

6-23 hónapos csecsemők – 3 dózis után

A II/III. fázisú 3. vizsgálat (Study 3) egy elemzésében részt vevő 1776 csecsemő (1178 fő a Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 598 fő a placebocsoportban) 6-23 hónapos volt. A placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban a 2022. április 29-i határideig gyűjtött adatok alapján 570 csecsemő (6-23 hónaposak) kapta meg az első vakcinaszorozatot 3 dózissal (386 fő a Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 184 fő a placebocsoportban), az átlagos utánkövetési idő a 3. dózis után 1,3 hónap volt.

A 6-23 hónapos csecsemők körében, akik megkapták az első vakcinaszorozatot bármely dózissal, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: ingerlékenység (> 60%), aluszékonyság (> 40%), csökkent étvágy (>30%), érzékenység az injekció beadásának helyén (> 20%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és láz (> 10%).

2-4 éves csecsemők – 3 dózis után

A II/III. fázisú 3. vizsgálat (Study 3) egy elemzésében részt vevő 2750 gyermek (1835 fő a Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 915 fő a placebocsoportban) 2-4 éves volt. A placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban a 2022. április 29-i határideig gyűjtött adatok alapján 886 gyermek (2-4 évesek) kapta meg az első vakcinaszorozatot 3 dózissal (606 fő a Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 280 fő a placebocsoportban), az átlagos utánkövetési idő a 3. dózis után 1,4 hónap volt.

A 2-4 éves gyermekek körében, akik megkapták az első vakcinaszorozatot bármely dózist, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 40%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és láz (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – 2 dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) összesen 3109 gyermek (5-11 évesek) kapott legalább 1 dózis Comirnaty 10 mikrogramm/adag-ot, és összesen 1538 gyermek (5-11 évesek) kapott placebót. A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzésekor – amelyet a 2022. május 20-i határideig gyűjtött adatokkal végeztek – 2206 gyermeket (1481 fő a Comirnaty 10 mikrogramm-csoportban és 725 fő a placebocsoportban) követtek a Comirnaty 10 mikrogramm második dózisának beadását követően legalább 4 hónapig a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban. A 3. vizsgálat biztonságossági értékelése folyamatban van.

A Comirnaty átfogó biztonságossági profilja az 5-11 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. Azon 5-11 éves gyermekek körében, akik 2 dózist kaptak, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 30%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (\geq 20%), izomfájdalom, hidegrázás és hasmenés (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy alvizsgálatában összesen 401 gyermek (5-11 évesek) kapott Comirnaty 10 mikrogramm emlékeztető dózist az első sorozat befejezése után legalább 5 hónappal (5-9 hónap). A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzéseit a 2022. március 22-i határideig gyűjtött adatokkal végezték (átlagos utánkövetési idő 1,3 hónap volt).

Az emlékeztető dózis átfogó biztonságossági profilja hasonló volt az első vakcinaszorozatot után megfigyeltekhez. Az 5-11 éves gyermekek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 70%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 30%), izomfájdalom, hidegrázás, az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (> 10%).

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a második dózis beadását követően \geq 4 hónapig követtek.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 éves serdülők körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. A 2 adagban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty 30 mikrogramm-ot, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%), 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követtek a második dózis beadása után \geq 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111 (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 50%), izomfájdalom (>40%), hidegrázás (> 30%), ízületi fájdalom (> 20%), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (> 10%), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, illetve 301 résztvevőt követtek ≥ 6 hónappal az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 30%), hidegrázás és ízületi fájdalom (> 20%).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek ≥ 4 hónappal a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinasorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

Klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatalt követően a 6 hónapos és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty klinikai vizsgálatában és forgalomba hozatalt követően a 6 hónapos és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés ⁱ , pruritus, csalánkiütés, angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy ^j
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Ingerlékenység ^k
	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás; aluszékonyság ^k
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ^l
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; érzékenység az injekció beadásának helyén ^k ; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén
	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén ^h
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^g

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- 6 hónapos és 11 éves kor közötti résztvevőknél gyakrabban (nagyon gyakori) alakult ki bőrpír a beadás helyén.
- 6-23 hónapos résztvevőknél a bőrkiütés gyakorisági besorolása: gyakori.
- 6-23 hónapos résztvevőknél a csökkent étvágy gyakorisági besorolása: nagyon gyakori.
- Kizárólag 6-23 hónapos résztvevőknél fordult elő ingerlékenység, érzékenység az injekció beadásának helyén és aluszékonyság.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisének beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzszzámot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a a ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizálták a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban és 2 dózis COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dóziszvakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebo csoportban) tartozott, akiknél a második dózisbeadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 68 fő a placebo csoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 812 fő a placebo csoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNS vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebo csoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknel, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ -es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hipertónia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknel, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N^a = 18 198 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy

gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérzésvesztés vagy szaglásvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyében a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID-19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség magasabb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebokontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérzésvesztés vagy szaglásvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebo csoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy a nélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknél mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (4. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebo csoportban.

4. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózis követő 7. naptól a placebokontrollos utánkövetés esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^c)
1. dózis után 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz lánreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztes vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 légzés percenként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igénye];
- Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
- Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
- Felvétel intenzív osztályra;

- Halál.
- a. n_1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- b. n_2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 dózis vizsgálati beavatkozást kaptak.
- e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.
- f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.
- g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterek analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek ($n = 190$) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal ($n = 170$).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke $> 0,67$ volt.

Hatásosság és immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél -2 dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy I/II/III. fázisú vizsgálat, amely egy nyílt elrendezésű dóziskereső fázisból (I. fázis) és egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, placebóként fiziológiás sóoldatot alkalmazó placebokontrollos, megfigyelő szempontjából titkosított elrendezésű hatásossági részből (II/III. fázis)

áll, amelybe 5-11 éves résztvevőket vontak be. A randomizált oltottak többsége (94,4%) a második dózist az 1. dózis beadása után 19-23 nappal kapta.

A vakcina kezdeti hatásossági eredményeket olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, az 5. táblázat mutatja be. Sem a vakcinacsoportban, sem a placebo csoportban nem figyeltek meg COVID 19-eseteket azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban fennállt a SARS-CoV-2-fertőzés.

5. táblázat. A vakcina hatékonysága – A COVID-19 első előfordulása a 2. dózist követő 7. naptól: nincs fertőzésre utaló jel a 2. dózist követő 7. napot megelőzően – II/III. fázis: 5-11 éves gyermekek értékelhető hatékonysági populációja

A COVID-19 első előfordulása a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 5-11 éves gyermekeknél, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
	COVID-19 mRNS Vakcina 10 mikrogramm/dózis N^a=1305 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)
5-11 éves gyermekek	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7, 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7 napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkentet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkentet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden részvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

Előre meghatározott hipotézisen alapuló hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID 19 esetekkel, amelyek a titkosított elrendezésű, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 3. vizsgálat hatásossági elemzésében 5-11 éves gyermekeknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 2703 fő közül 10 fertőződött meg az oltás után, míg a placeboval oltott 1348 fő közül 42-en fertőződtek meg. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 88,2% (95% os CI: 76,2-94,7) volt abban az időszakban, amikor a delta-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 3018 fő körében 12 esetről, a placebo-t kapott 1511 fő körében pedig 42 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben 85,7% (95% os CI: 72,4-93,2).

A 3. vizsgálatban a SARS-CoV-2 50%-os neutralizáló titerének (NT50) elemzése 1 hónappal a 2. dózis után a résztvevők véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjában hatékonyságot mutatott ki az immunválaszok immunáthidálásával (immunobridging), összehasonlítva az 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb és 12 évesnél fiatalabb) gyermekeket a 3. vizsgálat II/III. fázisában a 16-25 éves résztvevőkkel a 2. vizsgálat II/III. fázisában, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis után 1 hónapig, teljesíti az előre meghatározott immunáthidálás kritériumait mind a geometriai átlagarány (GMR), mind a szeroválasz különbség

tekintetében; a szerovlaszt úgy határozták meg, hogy legalább 4-szeres növekedés van jelen a SARS-CoV-2 NT50-értékében a kiindulási értékhez képest (1. dóziselőtt).

A SARS-CoV-2 NT50 GMR-értéke 1 hónappal a 2. dózis után 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és a 16-25 éves fiatal felnőtteknél összehasonlítva 1,04 volt (kétoldalas 95%-os CI: 0,93-1,18). Azoknál a résztvevőknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés a 2. dózisbeadása után 1 hónapig a 2. dózisbeadása után a szerovlasz aránya a következő volt: 5-11 éves gyermekeknél 99,2% és a 16-25 éves résztvevőknél 99,2%. A szerovlaszsal rendelkező résztvevők arányának különbsége a 2 korcsoport között (gyermekek – fiatal felnőttek) 0,0% volt (kétoldalas 95%-os CI: -2,0%-2,2%). Ezt az információt a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat. Az 50%-os neutralizáló titer geometriai átlagarányának összefoglalása és a szerovlaszsal rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása 5-11 éves gyermekeknél (3. vizsgálat) és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat) – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 2. dózis alkalmazása után 1 hónapig – immunáthidaló alcsoport – II/III. fázis – értékelhető immunogenitási populáció

		COVID-19 mRNS vakcina		5-11 éves/ 16-25 éves	
		10 mikrogramm/adag 5-11 éves N ^a =264	30 mikrogramm/adag 16-25 éves N ^a =253		
	Időpont^b	GMT^c (95%-os CI^c)	GMT^c (95%-os CI^c)	GMR^d (95%-os CI^d)	Megfelelt az immunológiai áthidalási célnek^e (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer^f (GMT^c)	1 hónappal a 2. dózis után	1197,6 (1106,1, 1296,6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	I
	Időpont^b	n^g (%) (95%-os CI^h)	n^g (%) (95%-os CI^h)	Difference %ⁱ (95%-os CI^f)	Megfelelt az immunológiai áthidalási célnek^k (I/N)
Szerovlasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén^f	1 hónappal a 2. dózis után	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	I

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózisbeadásakor végzett viziten és a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig), és korelációjában nem szerepel COVID-19.

Megjegyzés: A szerovlaszt úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dóziselőtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szerovlasz minősül.

- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az oltás előtt és a 2. dózisbeadása után 1 hónappal. Ezeket az értékeket a szerovlasz arányának százalékos számításánál is használt nevezők.
- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.

- c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- d. A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (5-11 éves kor mínusz 16-25 éves kor) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.
- e. A GMT-n alapuló immunológiai áthidalást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- f. A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayereken olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynél a vírus 50%-a neutralizálódik.
- g. n = Azon résztvevők száma, akik szeroválással rendelkeznek az NT50 alapján 1 hónappal a 2. dózis után.
- h. Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- i. Az arányok eltérése százalékban kifejezve (5-11 éves kor mínusz 16-25 év).
- j. Kétoldalas CI, a Miettinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.
- k. A szeroválaszarányon alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválasz különbségre vonatkozóan -10,0%-nál nagyobb.

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) 401, random kiválasztott résztvevő kapott Comirnaty emlékeztető dózist. Az emlékeztető dózis hatásosságára 5-11 éves gyermekeknél az immunogenitásból következtethetünk. Az immunogenitást az NT50 alkalmazásával értékelték a referencia SARS-CoV-2 törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal mért NT50 és az emlékeztető dózis beadása előtti érték összehasonlításával végzett elemzések azt mutatják, hogy a GMT jelentős mértékben emelkedett olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis és az emlékeztető dózis után 1 hónapig. Az elemzés összefoglalása a 7. táblázatban látható.

7. táblázat. A geometriai átlag titer értékek – NT50 – összefoglalása – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel – II/III. fázis – immunogenitási csoport – 5-11 éves gyermekeknél – értékelhető immunogenitási populáció

	Mintavétel időpontja ^a		Az emlékeztető dózis után 1 hónappal / a 2. dózis után 1 hónappal
	Az emlékeztető dózis után 1 hónappal ($n^b=67$)	A 2. dózis után 1 hónappal ($n^b=96$)	
Módszer (assay)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay - NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- a. Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- b. n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén egy adott dózis esetén / mintavételi időpontban.
- c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- d. A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (az emlékeztető dózis után 1 hónappal mínusz a 2. dózis után 1 hónappal) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.

Egy 3 dóziszból álló első vakcinaszorozat hatásossága és immunogenitása csecsemőknél és gyermekeknél 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig

A 3. vizsgálat (Study 3) hatásossági elemzését olyan résztvevőknél (életkor: 6 hónap – 4 év) végezték el, akik megkapták a vizsgálati készítmény mindhárom dózisát a titkosított besorolású utánkövetési időszakban (873 résztvevő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 381 résztvevő a placebocsoportban, 2:1 randomizálási arány), amikor a SARS-CoV-2 Omicron variánsa (BA.2) volt az uralkodó variáns (2022. június 17-i határideig gyűjtött adatok alapján).

A 3. dózis beadása utáni vakcina hatásossági eredmények a 6 hónap – 4 év életkori tartományban lévő résztvevőknél a 8. táblázatban láthatók.

8. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 3. dózis beadása utáni 7. naptól – titkosított besorolású utánkövetési időszak – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 3. dózis utáni 7. nap előtt – II/III. fázis, a 6 hónap – 4 év korcsoportban – értékelhető hatásossági (3 dózis) populáció

Az első COVID-19-eset megjelenése a 3. dózis beadása utáni 7. naptól, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina 3 mikrogramm/adag N ^a =873 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a =381 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
6 hónap – 4 év korcsoport ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
2-4 évesek	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
6-23 hónaposak	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)

Rövidítések: NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2; VE= Vakcina hatásossága.

*Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 3. dózis beadása utáni 7. nap előtt) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózis beadásakor, a 2. dózis beadása után 1 hónappal (ha alkalmazható) és a 3. dózis beadása után 1 hónappal végzett viziten, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal az 1. dózis 2. dózis és 3. dózis beadásakor végzett viziten és egyik nem tervezett viziten sem a 3. dózis beadása utáni 7. nap előtt), és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

a. N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.

b. n1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.

c. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felmerülésének időtartama a 3. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

d. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

e. A VE kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

A vakcina hatásossága hasonló volt azoknál a résztvevőknél, akinél korábbi SARS-CoV-2-fertőzés igazolható volt vagy nem igazolódott, és azoknál, akinél korábbi SARS-CoV-2-fertőzés nem igazolódott.

A súlyos COVID-19-betegség feltételei (a vizsgálati tervben leírtak szerint az FDA meghatározása alapján, és gyermekekre módosítva) 12 esetben teljesültek (8 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 4 fő a placebocsoportban) a 6 hónap – 4 év korcsoportban. A 6-23 hónapos résztvevők között a súlyos COVID-19-betegség feltételei 3 esetben teljesültek (2 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 1 fő a placebocsoportban).

Immunogenitási elemzést végeztek a 3. vizsgálat (Study 3) 82 résztvevőből (6-23 hónapos) álló immunáthidaló alcsoportján és a 3. vizsgálat 143 résztvevőjénél (2-4 éves), a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 3. dózis beadása után 1 hónapig a 2022. április 29-i határideig gyűjtött adatok alapján.

A SARS-CoV-2 neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékét (NT50) hasonlították össze a 3. vizsgálat (Study 3) II/III. fázisú szakaszának immunogenitási alcsoportjának 6-23 hónapos és 2-4 éves résztvevői között a 3 dózissal álló első vakcinaszorozatot követően 1 hónappal és a 2. vizsgálat (Study 2) II/III. fázisú szakaszának véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjának 16-25 éves résztvevői között a 2 dózissal álló első vakcinaszorozatot követően 1 hónappal mikroneutralizációs assay alkalmazásával a referencia törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az elsődleges immunológiai áthidaló elemzések során összehasonlították a geometriai átlag titeret (a geometriai átlagarány [GMR] alkalmazásával) és a szerovázis (úgy definiálják, mint az 1. dózis előtti értékhez képest legalább 4-szeres emelkedés a SARS-CoV-2 NT50 értékében) arányát az értékelhető immunogenitási populációban SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jelet nem mutató résztvevőknél a 3. dózis beadása után 1 hónappal 6-23 hónapos résztvevőknél és 2-4 éves résztvevőknél, valamint a 2. dózis beadása után 1 hónapig 16-25 éves résztvevőknél. Az immunológiai áthidalás előre meghatározott feltételei teljesültek a GMR-értékre és a szerovázis különbségére vonatkozóan is mindkét korcsoportban (9. táblázat).

9. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szerovázissal rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinaszorozatot követően 1 hónappal – immunáthidaló alcsoport a 6 hónap – 4 év korcsoportban (3. vizsgálat) a 3. dózis beadása után 1 hónappal és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat) a 2. dózis beadása után 1 hónappal – a résztvevőknél nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) a vakcinaszorozatot követően 1 hónappal							
SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) ^e							
Életkor	N ^a	GMT ^b (95%- os CI ^b) (a 3. dózis beadása után 1 hónappal)	Életkor	N ^a	GMT ^b (95%- os CI ^b) (a 2. dózis beadása után 1 hónappal)	Életkor	GMR ^{c,d} (95%-os CI)
2-4 évesek	143	1535,2 (1388,2, 1697,8)	16-25 évesek	170	1180,0 (1066,6, 1305,4)	2-4 évesek /16-25 évesek	1,30 (1,13, 1,50)
6-23 hónaposak	82	1406,5 (1211,3, 1633,1)	16-25 évesek	170	1180,0 (1066,6, 1305,4)	6-23 hónaposak /16-25 évesek	1,19 (1,00, 1,42)
A szerovázissal rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinaszorozatot követően 1 hónappal							
SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) ^e							
Életkor	N ^a	n ^f (%) (95%- os CI ^g) (a 3. dózis beadása után 1 hónappal)	Életkor	N ^a	n ^f (%) (95%- os CI ^g) (a 2. dózis beadása után 1 hónappal)	Életkor	A szerovázissal rendelkezők aránybeli különbsége % ^h (95 %-os CI ^j)
2-4 évesek	141	141(100,0) (97,4, 100,0)	16-25 évesek	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	2-4 évesek /16-25 évesek	1,2 (1,5, 4,2)

		80 (100,0) (95,5, 100,0)			168 (98,8) (95,8, 99,9)	6-23 hónaposak /16-25 évesek	1,2 (3,4, 4,2)
6-23 hónaposak	80		16-25 évesek	170			

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték [(a 2. dózis beadása utáni vérvételt követő 1 hónapig a 2. vizsgálatban (Study 2) vagy a 3. dózis beadása utáni vérvételt követő 1 hónapig a 3. vizsgálatban (Study 3))] korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre [(azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózis beadásakor, a 3. dózis beadásakor a 3. vizsgálatban (Study 3) és a 2. dózis beadása után 1 hónappal a 2. vizsgálatban (Study 2) vagy a 3. dózis beadása után 1 hónappal a 3. vizsgálatban (Study 3), SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálatl az 1. dózis 2. dózis és 3. dózis beadásakor végzett viziten és egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózis beadása után 1 hónapig a 2. vizsgálatban (Study 2) vagy a 3. dózis beadása utáni vérvételt követő 1 hónapig a 3. vizsgálatban (Study 3))], és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

Megjegyzés: A szeroválaszt úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dózis előtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szeroválasznak minősül.

- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott próba alapján az adott dózis/mintavételi időpont esetén a geometriai átlag titer esetén és az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott próba alapján kiinduláskor és adott dózis/mintavételi időpont esetén a szeroválaszarány alapján.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (fiatalabb korcsoport mínusz a 16-25 éves korcsoport) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.
- Minden fiatalabb korcsoportban (2-4 éves, 6-23 hónapos) a geometriai átlagarányon (GMR) alapuló immunológiai áthidalást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayereken olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynél a vírus 50%-a neutralizálódik.
- n = Azon résztvevők száma, akik szeroválással rendelkeznek az adott próba alapján az adott dózis/mintavételi időpont esetén.
- Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok eltérése százalékban kifejezve (fiatalabb korcsoport mínusz 16-25 év).
- Kétoldalas CI, a Miittinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.
- Minden fiatalabb korcsoportban (2-4 éves, 6-23 hónapos) szeroválaszarányon alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválasz különbségre vonatkozóan -10,0%-nál nagyobb, feltéve, hogy a GMR-en alapuló immunológiai áthidalás feltételei teljesülnek

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkezett összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párzás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párzás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párzás előtől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységre, vemhességére, az embriofötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxibutil)azanedil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
koleszterin
trometamol
trometamol-hidroklorid
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt anyagokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

2 évig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

+2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 10 hétig lehet tárolni a 2 éves lejáratú időn belül.

- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejáratú időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejáratú idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejáratú időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten veszi át, +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. Ellenőrizze, hogy a lejáratú idő a külső dobozon frissítve lett, és megfelel a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejáratú időnek, és hogy az eredeti lejáratú idő át lett húzva.

A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, +8 °C és +30 °C között.

A kiolvasztott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvasztott, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és +2 °C között tárolva 10 hétig stabil, a +2 °C és +8 °C közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Hígított készítmény

A készítmény hígítás utáni kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki +2 °C és +30 °C között, nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) injekcióhoz való oldatával történő hígítás után, ami legfeljebb 6 óras szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve ha a hígítási eljárás kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és hígítás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerezése

0,4 ml koncentrátum disperziós injekcióhoz készítményt tartalmazó 2 ml-es átlátszó, többadagos injekciós üveg (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott gesztenyebarna lepattintható műanyag kupakkal lezárva. 10 adag injekciós üvegenként, lásd 6.6 pont.

Kiszerezés: 10 db injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty-t egészségügyi szakembereknek kell aszeptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **gesztenyebarna műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (6 hónap – 4 éves csecsemők és gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 2 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratú időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratú időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.
- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtfehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **2,2 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aszeptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 2,2 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán belül**.
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty-t 6 hónap – 4 éves csecsemőknek és gyermekeknek. 10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő

- ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
 - Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
 - A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/010

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció
COVID-19 mRNA vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Többadagos, szürke kupakos injekciós üveg. Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

Egy injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Adagonként (0,3 ml) 15 mikrogramm tozinameránt és 15 mikrogramm riltozinameránt, azaz COVID-19 mRNA vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskébe ágyazva).

A tozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Original). A riltozinamerán egy egyszálú, 5' cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Omicron BA.1).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós injekció.

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű, fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, olyan 12 éves és idősebb személyek körében, akik már megkapták legalább az első COVID-19-vakcinasorozatot (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

12 évesek és idősebbek

A Comirnaty Original/Omicron BA.1-et intramuscularisan kell beadni egyetlen 0,3 ml-es dózisban 12 éves és idősebb személyeknek, akik korábban legalább egy elsődleges vakcinasorozatot kaptak a COVID-19 ellen (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Original/Omicron BA.1 készítményt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált, 12 éves és idősebb személyek

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisek is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati kiszerezések állnak rendelkezésre 6 hónapos és idősebb csecsemők és 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónappal fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Idősek

Dózismódosításra nincs szükség ≥ 65 éves korú, idős személyeknél.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekciót intramuscularisan kell beadni (lásd 6.6 pont). Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 injekciós üvege a vakcina 6, egyenként 0,3 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 6 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,3 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,3 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kiolvasztására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty Original/Omicron BA.1 hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Original/Omicron BA.1-gyel végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyeléses adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis/foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Mivel a termékek között kizárólag a tüske protein szekvenciájában van eltérés, és a reaktogenitás tekintetében nincs klinikailag jelentős különbség, a Comirnaty Original/Omicron BA.1 alkalmazható terheseknél.

Szoptatás

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a vakcina szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett megfigyeléses adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Original/Omicron BA.1 alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Comirnaty Original/Omicron BA.1

>55 éves résztvevők – Comirnaty Original/Omicron BA.1 emlékeztető dózisa után (negyedik dózis)
A III. fázisú 4. vizsgálatban (Study 4) 305 >55 éves felnőtt, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm) oltásban részesült 4,7-11,5 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.1 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,7 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a Comirnaty emlékeztető dózis (harmadik dózis) után tapasztaltakhoz. Az 55 évesnél idősebb résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (>50%), fáradtságérzés (>40%), fejfájás (>30%), izomfájdalom (>20%), hidegrázás és ízületi fájdalom (>10%) voltak. A Comirnaty Original/Omicron BA.1 esetében nem azonosítottak új mellékhatásokat.

18 – ≤55 éves résztvevők – monovalens Omicron BA.1 emlékeztető dózisa után (negyedik dózis)

A 18 – ≤55 éves személyek esetében a Comirnaty Original/Omicron BA.1 emlékeztető dózis biztonságosságát 315 olyan 18 – ≤55 éves felnőttből álló alcsoport adataiból extrapolálták, akik emlékeztető (negyedik dózis) Omicron BA.1 30 mikrogramm (monovalens) dózist kaptak 3 dózis Comirnaty vakcina után. A leggyakoribb mellékhatások ezeknél a 18 – ≤55 éves résztvevőknél az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (>70%), fáradtságérzés (>60%), fejfájás (>40%), izomfájdalom (>30%), hidegrázás (>30%) és ízületi fájdalom (>20%) voltak.

Comirnaty 30 mikrogramm

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő –16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty-t, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%) fő 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követtek a második dózis beadása után ≥ 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111, (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 50%), izomfájdalom (>40%), hidegrázás (> 30%), ízületi fájdalom (> 20%), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (> 10%), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a Comirnaty második dózisának beadását követően ≥ 4 hónapig követtek.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyelttekhez. A 2 dózisban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, illetve 301 résztvevőt követtek ≥ 6 hónappal az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 30%), hidegrázás és ízületi fájdalom (> 20%).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinaszorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.1 klinikai vizsgálatokban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően a 12 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatásainak táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.1 klinikai vizsgálataiban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően a 12 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatásai

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkkiütés, pruritus, csalánkiütés ^b , angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ^h
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén
	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^g

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező csalánkiütés és angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzszzámot (Lot) is, ha van.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túladagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túladagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdas sejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Vakcina relatív immunogenitása >55 éves résztvevőknél – a Comirnaty Original/Omicron BA.1 emlékeztető dózisa után (negyedik dózis)

A 4. vizsgálat (Study 4) egy alvizsgálatának (E alvizsgálat) időközi elemzése során 610, 55 évnél idősebb felnőtt, akik megkapták a Comirnaty 3 dózisból álló sorozatát, az alábbiak közül egyet kapott emlékeztető dózisként (negyedik dózis): Comirnaty (30) mikrogramm vagy Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm). A GMR-eket és a szeroválasz arányát a Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm) emlékeztető dózis után 1 hónappal értékelték, az adatgyűjtés 2022. május 16-ig tartott, ami az emlékeztető oltás után legalább 1,7 hónapos medián nyomonkövetési időt jelent. A Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm) emlékeztető adagot 4,7-11,5 hónappal (átlagosan 6,3 hónappal) a harmadik dózis után adták be.

Az elemzés elsődleges célja az volt, hogy felmérje a Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm) dózis superioritását a neutralizáló titer alapján és a non-inferioritást a dózis által kiváltott anti-Omicron immunválaszra adott szerológiai válaszarány alapján a negyedik dózisként adott Comirnaty egy adagja (30 mikrogramm) által kiváltott válaszhoz viszonyítva 55 évesnél idősebb, Comirnaty oltásban már részesült résztvevőknél.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm) superioritás feltétele a Comirnaty-val (30 mikrogramm) szemben tehát teljesült, mivel a kétoldalas 95%-os CI alsó határa >1 volt (2. táblázat).

A szeroválasz a kiindulási értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést jelent (a vizsgálati vakcina alkalmazása előtt). Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ-érték szeroválasznak minősül.

Az Omicron variánsra szeroválaszt elért résztvevők százalékos arányában a Comirnaty Original/Omicron BA.1 csoport (71,6%) és a Comirnaty csoport (57%) közötti különbség 14,6% volt (kétoldalas 95%-os CI: 4,0%-24,9%). A non-inferioritás feltétele tehát teljesült.

2. táblázat. E alvizsgálat – Geometriai átlag arányok a vakcina csoportok összehasonlítására – résztvevők, akiknél nincs bizonyíték a fertőzésre a 4. adag után 1 hónapig – kiterjesztett kohorsz – immunogenitási alcsoport – 55 évesnél idősebb résztvevők – értékelhető immunogenitási populáció

Assay	Vakcina csoport (randomizáció szerint)	Mintavétel előtti idő ^a	N ^b	GMT (95%-os CI ^c)	GMR (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	Comirnaty (30 mikrogramm)	1 hónap	163	455,8 (365,9, 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm)	1 hónap	178	711,0 (588,3, 859,2)	1,56 (1,17, 2,08)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – referencia törzs – NT50 (titer)	Comirnaty (30 mikrogramm)	1 hónap	182	5998,1 (5223,6, 6887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm)	1 hónap	186	5933,2 (5188,2, 6785,2)	0,99 (0,82, 1,20)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Immunogenitási alcsoport = 230 résztvevőből álló véletlenszerű minta minden vakcina csoportban a kiterjesztett kohorszból.

Megjegyzés: Az elemzésben azok vettek részt, akiknél nem volt igazolható szerológiai vagy virológiai módszerrel korábbi (a vizsgálati vakcina beadását követő 1 hónapos vérmintavétel előtt) SARS-CoV-2-fertőzés (azaz N-kötő antitest [szérum] vizsgálata negatív volt a vizsgálati vakcina alkalmazásakor és a vakcina beadását követő 1 hónapos viziten, negatív volt a NAAT [orrkenet] eredmény a vizsgálati oltási viziten, és a vakcina beadását követő 1 hónapos vérmintavétel előtti minden előre nem tervezett viziten), és nem szerepelt COVID-19 a kórelőzményben.

- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek logaritmusára és a megfelelő CI-k átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (vakcinacsoport a megfelelő sorban - Comirnaty [30 mikrogramm]) logaritmusára és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.

Comirnaty 30 mikrogramm

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a az ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizálták a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban, és 2 dózis COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dózis vakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak

influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNA vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNA vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózis beadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNA vakcina csoportban, és 68 fő a placebocsoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNA vakcina csoportban és 812 fő a placebocsoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNA vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ -es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hypertonia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt a 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNA Vakcina N ^a = 18 198 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 18 325 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI) ^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

- e. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multipllicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID 19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. naptól 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség magasabb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebokontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkötési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyében a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebo csoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI

88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy anélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknek mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (5. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebocsoportban.

5. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózis követő 7. naptól a placebokontrollos utánkövetés esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^c)
1. dózis után ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^e (21 649)	21 6,404 ^e (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 lézés percnként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igénye];
- Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
- Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
- Felvétel intenzív osztályra;
- Halál.

a. n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.

b. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 adag vizsgálati beavatkozást kaptak.

e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.

f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen

kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.

- g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont elérééhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterek analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek (n = 190) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal (n = 170).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke > 0,67 volt.

Immunogenitás 18 éves és idősebb résztvevőknél - emlékeztető dózis után

A Comirnaty emlékeztető dózisának hatásosságát a SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) elemzése alapján határozták meg a 2. vizsgálatban (Study 2). Ebben a vizsgálatban az emlékeztető dózist 5-8 hónappal (medián 7 hónap) a második dózis után alkalmazták. A 2. vizsgálatban az NT50 elemzését az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal végezték, és hasonlították össze az első sorozat után végzett elemzéssel 18 és 55 év közötti személyeknél, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre az emlékeztető dózis beadása után 1 hónapig, az összehasonlítás alapján non-inferioritás igazolódott a geometriai átlag arány (geometric mean ratio, GMR) és a szeroválaszok arányának különbsége tekintetében. A résztvevők szerológiai válaszát úgy határozták meg, hogy ≥ 4 -szeresére emelkedett az NT50 a kiindulási értékhez képest (az első sorozat előtt). Ezeket az elemzéseket az 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat. SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) † (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT és szerológiai válaszarány összehasonlítása 1 hónappal az emlékeztető oltás után és 1 hónappal az első sorozat után, 18-55 éves résztvevők, akiknél nem igazolható fertőzés az emlékeztető oltás után 1 hónapig * – emlékeztető dózis értékelhető immunogenitási populáció ‡

	n	1 hónappal az emlékeztető dózis után (95%-os CI)	1 hónappal az első sorozat után (95%-os CI)	1 hónappal az emlékeztető dózis után - 1 hónappal az első sorozat után (97,5%-os CI)	Teljesült a non-inferioritás célértéke (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6, 2760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	I ^d
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%, 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%, 97,6%)	4,5% ^g (1,0%, 7,9% ^h)	I ⁱ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2; I/N = igen/nem.

† A SARS-CoV-2 NT50 értékeket a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. Az assay az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riportervírust használ, és a vírus neutralizációját Vero-sejt monolayer alkalmazásával olvassuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynél a vírus 50%-a neutralizálódik.

* Azokat a résztvevőket vontuk be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (legfeljebb 1 hónappal a Comirnaty emlékeztető dózis beadása után) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz az N-kötő antitest [szérum] negatív és a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal), és akiknél negatív volt a NAAT (orrtampon) minden előre nem tervezett viziten, legfeljebb 1 hónappal az emlékeztető dózis után.

‡ Minden alkalmas résztvevő, aki 2 dózis Comirnaty-t kapott az eredetileg randomizált módon, a 2. dózist pedig az előre meghatározott időablakon belül (az 1. dózis után 19-42 napon belül), megkapta a Comirnaty emlékeztető dózisát, legalább 1 érvényes és határozott immunogenitási eredménnyel rendelkezett az emlékeztető dózis után egy megfelelő időablakon belül végzett vérvételből (az emlékeztető dózis után 28-42 napon belül), és a klinikus szerint nem volt más fontos protokollbeli eltérés.

- n = A résztvevők száma érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel mindkét mintavételi időpontot a megadott időablakban végezve.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-t a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (a Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ értékre állítottuk be.
- A GMR-eket és a kétoldalas 97,5%-os CI-t úgy számítottuk ki, hogy az assay logaritmusainak és a megfelelő CI-knek az átlagos különbségeit hatványoztuk (a Student t-eloszlás alapján).
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$, és a GMR pontbecslése $\geq 0,80$.
- N = A résztvevők száma érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel az adott assay esetén a kiinduláskor, a 2. dózis után 1 hónappal és az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal a megadott időablakon belül. Ezek az értékek a százalékszámításoknál a nevezők.
- n = A résztvevők száma, akiknél az adott assay esetén szeroválasz alakult ki az adott dózis / mintavételi idő esetén.
- Az arányok különbsége, százalékban kifejezve (1 hónappal az emlékeztető dózis után – 1 hónappal a 2. dózis után).
- Módosított Wald kétoldalas CI az arányok különbségének kiszámításához, százalékban kifejezve.
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a százalékos különbség alsó határa $> -10\%$.

A vakcina hatásossága 16 éves és idősebb személyeknél - emlékeztető dózis után

A 4. vizsgálat (Study 4) interim hatásossági elemzése, egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben körülbelül 10 000 fő – 16 éves és idősebb, korábban részt vettek a

2. vizsgálatban (Study 2) – részvételével értékelték a megerősített COVID-19 eseteket, amelyek az emlékeztető dózis után legalább 7 nappal kezdődő időszakból a záró dátumig (2021. október 5) előfordultak. A vizsgálatban az emlékeztető dózis után a medián utánkövetési idő 2,5 hónap volt. Az emlékeztető dózist 5-13 hónappal (medián 11 hónap) a második dózis után alkalmazták. Felmérték a Comirnaty emlékeztető dózisának hatásosságát az első vakcina sorozat után a placebo emlékeztető csoporthoz képest, akik csak az első vakcinaszorozat dózisait kapták.

A vakcina relatív hatásosságával kapcsolatos információk azoknál a 16 éves és idősebb résztvevőknél, akiknél korábban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot, a 7. táblázatban láthatók. A vakcina relatív hatásossága azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban észleltek vagy nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot 94,6% volt (95%-os CI: 88,5%-97,9%), hasonló ahhoz, amit azoknál a résztvevőknél tapasztaltak, akiknél korábban nem észleltek fertőzésre utaló bizonyítékot. Az elsődleges COVID-19 esetek száma az emlékeztető dózis után legalább 7 nappal kezdődő időszakból 7 elsődleges eset volt a Comirnaty csoportban és 124 elsődleges eset a placebo csoportban.

7. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése az emlékeztető dózis beadása utáni 7. naptól – 16 éves és idősebb résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül – értékelhető hatásossági populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal az emlékeztető dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
	Comirnaty N^a = 4695 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Placebo N^a = 4671 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Vakcina relatív hatásossága % (95%-os CI)^e
Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal az emlékeztető dózis beadása után	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripciós polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesítés vagy szaglásvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az emlékeztető dózis beadása előtti 7 napban) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a NAAT [orrkenet] teszttel az 1. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten az emlékeztető dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az emlékeztető dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina relatív hatásossága a Comirnaty emlékeztető csoportban a placebo csoporthoz viszonyítva (nem emlékeztető).
- A vakcina relatív hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

Immunogenitás más engedélyezett COVID-19-vakcinával végzett első oltássorozat után adott emlékeztető dózist követően

A Comirnaty emlékeztető dózisának (30 mikrogramm) hatásosságát az Amerikai Egészségügyi Intézet (National Institutes of Health, NIH) egy független vizsgálatában, egy az Egyesült Államokban végzett I/II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (NCT04889209) határozták meg olyan személyeknél, akiknél más engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis). Ebben a vizsgálatban azok a felnőttek (19-80 év), akiknél az elsődleges vakcinaszorozat Moderna 100 mikrogramm 2 adagjával (N = 51, átlagos életkor 54±17), Janssen egy adagjával (N = 53, átlagos életkor 48±14) vagy Comirnaty 30 mikrogramm 2 adagjával (N = 50, átlagos életkor 50±18) történt legalább 12 héttel a bevonás előtt, és akiknél korábban nem történt

SARS-CoV-2-fertőzés, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kaptak. A Comirnaty emlékeztető dózis után a neutralizáló antitestek titerének GMR-értéke 36-szorosára emelkedett a Janssen, 12-szeresére a Moderna és 20-szorosára a Comirnaty elsődleges dózisai után.

A Comirnaty heterológ emlékeztető adagját a CoV-BOOST vizsgálatban (EudraCT 2021-002175-19), egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, II. fázisú vizsgálatban is értékelték. A vizsgálatban egy COVID-19-vakcina harmadik emlékeztető adagját értékelték 107 felnőtt résztvevőnél (átlagos életkor 71 év, interkvartilis tartomány: 54-77 év), a résztvevőket legalább 70 nappal az AstraZeneca COVID-19-vakcina 2 adagja után randomizálták. Az AstraZeneca COVID-19-vakcina első sorozata után a pszeudovírus (vad típus), neutralizáló antitest NT50 GMR-értéke 21,6-szoros emelkedést mutatott a Comirnaty heterológ emlékeztető adagja esetén (n = 95).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkezett összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párzás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párzás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párzás előttől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységére, vemhességére, az embriofötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxi-butil)azanedil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
koleszterin
trometamol
trometamol-hidroklorid
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

2 évig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható az átvétel után.

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db injekciós üvegből álló csomag felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C-on) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

10 hétig lehet tárolni és szállítani a 2 éves lejárati időn belül +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten.

- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejárati időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejárati idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejárati időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten veszi át, +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. A lejárati időt a külső dobozon frissíteni kell, hogy megfeleljen a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejárati időnek, és az eredeti lejárati időt át kell húzni.

A felbontatlan injekciós üvegeket maximum 12 órán át lehet tárolni +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten.

A kiolvasztott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvasztott, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és +2 °C között tárolva 10 hétig stabil, a +2 °C és +8 °C közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Felbontott injekciós üveg

A készítmény kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki +2 és +30 °C között, ami legfeljebb 6 óras szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontási folyamat kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatait. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és első felbontás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

2,25 ml diszperziót tartalmazó 2 ml-es átlátszó, többadagos injekciós üveg (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott szürke lepattintható műanyag kupakkal lezárva. 6 adag injekciós üvegenként, lásd 6.6 pont.

A csomag tartalma: 10 db injekciós üveg vagy 195 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Original/Omicron BA.1-et egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **szürke műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció** (12 éves és idősebb személyek)
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 6 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratí időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratí időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.
- Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- Összekeverés után a vakcinának fehér-törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1-et.
6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisonak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- Rögzítse a megfelelő dátumot/időt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egyadagos vagy többadagos, szürke kupakos injekciós üveg. Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

Egy egyadagos injekciós üveg egy 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egy többadagos injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

15 mikrogramm tozinameránt és 15 mikrogramm famtozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskékbe ágyazva) adagonként (0,3 ml).

A tozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Original). A famtozinamerán egy egyszálú, 5' cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Omicron BA.4-5).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós injekció.

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű, fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, 12 éves és idősebb személyek körében.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

12 éves és idősebb személyek

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt intramuscularisan kell beadni egyetlen 0,3 ml-es dózisban 12 éves és idősebb személyeknek a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 készítményt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált, 12 éves és idősebb személyek

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati kiszerezések állnak rendelkezésre 6 hónapos és idősebb csecsemők és 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónappal fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Idősek

Dózismódosításra nincs szükség ≥ 65 éves korú, idős személyeknél.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekciót intramuscularisan kell beadni (lásd 6.6 pont). Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kiolvasztására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Egyadagos injekciós üveg

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 egyadagos injekciós üvege a vakcina 0,3 ml-es adagját tartalmazza.

- Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt.
- Semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- Több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

Többadagos injekciós üveg

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 többadagos injekciós üvege a vakcina 6, egyenként 0,3 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 6 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,3 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,3 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.

- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tel végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyeléses adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis/foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A vakcina egyéb variánsaival kapcsolatban elérhető adatok alapján a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható terheseknél.

Szoptatás

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a vakcina szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett megfigyeléses adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukzív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 biztonságosságát a Comirnaty és az Omicron-adaptált vakcinák biztonságossági adataiból határozták meg.

Comirnaty 30 mikrogramm

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő –16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty-t, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%) fő 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követtek a második dózis beadása után ≥ 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111, (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 50%), izomfájdalom (>40%), hidegrázás (> 30%), ízületi fájdalom (> 20%), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (> 10%), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a Comirnaty második dózisának beadását követően ≥ 4 hónapig követtek.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. A 2 dózisban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, és 301 résztvevőt követtek ≥ 6 hónappal az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 30%), hidegrázás és ízületi fájdalom (> 20%).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinaszorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

Omicron-adaptált Comirnaty

12 éves és idősebb résztvevők – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa után (negyedik dózis)

Az 5. vizsgálat (II/III. fázis) egyik alcsoportjában 107, 12–17 éves, 313, 18–55 éves és 306, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm) oltásban részesült 5,4-16,9 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,5 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 12 éves és idősebb résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 20%), hidegrázás (> 10%) és ízületi fájdalom (> 10%) voltak.

A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálatokban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően a 12 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatásainak táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálataiban és a Comirnaty forgalomba hozatalt követően a 12 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatásai

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkkiütés, pruritus, csalánkiütés ^b , angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ^h
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén
	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^g

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező csalánkiütés és angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre

számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzszzámot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskékbe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

Omicron-adaptált Comirnaty

A 12 éves és idősebb résztvevők immunogenitása – az emlékeztető (negyedik) dózis után

Az 5. vizsgálat egyik alcsoportjában 105, 12–17 éves, 297, 18–55 éves és 286, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 2 dózissal álló elsődleges sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. A 12–17 éves résztvevőknek 75,2%-a, a 18–55 éves résztvevőknek 71,7%-a, az 56 éves és idősebb résztvevőknek 61,5%-a bizonyult SARS-CoV-2-pozitívnak a kiinduláskor.

Az Omicron BA.4-5 és a referenciatörzs elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) olyan 56 éves és idősebb résztvevők körében történő elemzése alapján, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, a 4. vizsgálat azon résztvevői alcsoportjához hasonlítva, akik emlékeztető Comirnaty-dózist (negyedik adagot) kaptak, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szuperioritást mutatott a Comirnaty-hoz képest, a geometriai átlag aránya (geometric mean ratio, GMR) alapján, és non-inferioritást a szeroválaszarányok közti

különbség alapján az anti-Omicron BA.4-5 válasz tekintetében, valamint non-inferioritást a referenciatörzs elleni immunválaszban a GMR alapján (2. táblázat).

Az Omicron BA.4/BA.5 NT50 elemzése a 18–55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, az Omicron BA.4-5 elleni válasz tekintetében non-inferioritást mutatott a 18–55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest a GMR és a szeroválasszal rendelkező csoportok közötti különbség esetén egyaránt (2. táblázat).

A vizsgálatban az Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 és a referenciatörzsek elleni NT50-szintet is értékelték a vakcina beadása előtt és utána 1 hónappal azon résztvevők körében, akik emlékeztető (4.) dózist kaptak (3. táblázat).

2. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szeroválasszal rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinasorozat után 1 hónappal – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 az 5. vizsgálatból és Comirnaty a 4. vizsgálat alcsoportjából – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 GMT-k (NT50) a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinacsoport- összehasonlítás
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 éves életkor/≥ 56 éves életkor	≥ 56 éves életkor Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	GMR ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938,9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) ^e	2,91 (2,45, 3,44) ^f
Referenciatörzs- NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) ^g
A szeroválasszal rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinacsoport- összehasonlítás ≥ 56 éves életkor
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/Omicro n BA.4-5 18-55 éves életkor /≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^j)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS: legkisebb négyzet; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A szeroválás a kiindulási értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést jelent. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ-érték szeroválásnak minősül.

- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusára és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási neutralizáló titer (log skála) és a vakcinacsoport vagy korcsoport feltételével.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$.
- A superioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 1 .
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$ és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén mind a vakcina beadása előtti időpontban, mind pedig az adott mintavételi időpontban. Ez az érték a százalékszámítás nevezője.
- n = Az adott vizsgálatra az adott mintavételi időpontban szeropozitív résztvevők száma.
- Pontos kétoldalas CI, a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok közti különbség, százalékosan kifejezve.
- Kétoldalas CI a Miettinen és Nurminen módszer alapján a kiindulási neutralizáló titerkategória szerint rétegezve ($<$ medián, \geq medián) az aránykülönbség esetén. A kiindulási neutralizáló titerek mediánját 2 komparátor csoport összesített adatai alapján számoltuk ki.
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szeroválást adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa $> -10\%$.
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szeroválást adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa $> -5\%$.

3. táblázat. Geometriai átlag titer értékek – 5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alcsoportjai – az emlékeztető (negyedik adag) előtt és után 1 hónappal – 12 éves vagy idősebb résztvevők – fertőzésre utaló jellel vagy anélkül – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12-17 éves életkor		18-55 éves életkor		56 éves vagy idősebb életkor	
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 hónap	105	8212,8 (6807,3, 9908,7)	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4863,8)
Referenciatörzs – NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	105	6863,3 (5587,8, 8430,1)	296	4017,3 (3430,7, 4704,1)	284	3690,6 (3082,2, 4419,0)
	1 hónap	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- Protokollban meghatározott vérvételi időpontok.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.

- c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -re állítottuk.
- d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.4-5-ös alvariáns).

Comirnaty 30 mikrogramm

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a a ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizálták a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban, és 2 dózis eredetileg jóváhagyott COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dózis vakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózis beadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 68 fő a placebocsoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 812 fő a placebocsoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNS vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ -es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hipertónia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 18 198 Esetek n1 ^b Megfigyelési idő ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 18 325 Esetek n1 ^b Megfigyelési idő ^c (n2 ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI) ^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz lánreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs tesztel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyében a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID 19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség nagyobb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebokontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebocsoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy anélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknél mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (6. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebocsoportban.

6. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózist követő 7. naptól a placebokontrollos utánkötetés esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^e)
1. dózis után ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztes vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 lézés percnként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igénye];
- Igazol sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
- Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
- Felvétel intenzív osztályra;
- Halál.

a. n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.

b. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 adag vizsgálati beavatkozást kaptak.

e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.

f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.

g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterok analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek (n = 190) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal (n = 170).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke > 0,67 volt.

Immunogenitás 18 éves és idősebb résztvevőknél - emlékeztető dózis után

A Comirnaty emlékeztető dózisának hatásosságát a SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) elemzése alapján határozták meg a 2. vizsgálatban (Study 2). Ebben a vizsgálatban az emlékeztető dózist 5-8 hónappal (medián 7 hónap) a második dózis után alkalmazták. A 2. vizsgálatban az NT50 elemzését az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal végezték, és hasonlították össze az első sorozat után végzett elemzéssel 18 és 55 év közötti személyeknél, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre az emlékeztető dózis beadása után 1 hónapig, az összehasonlítás alapján non-inferioritás igazolódott a geometriai átlag arány (geometric mean ratio, GMR) és a szeroválaszok arányának különbsége tekintetében. A résztvevők szerológiai válaszát úgy határozták meg, hogy ≥ 4 -szeresére emelkedett az NT50 a kiindulási értékhez képest (az első sorozat előtt). Ezeket az elemzéseket a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat. SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) [†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT és szerológiai válaszarány összehasonlítása 1 hónappal az emlékeztető oltás után és 1 hónappal az első sorozat után, 18-55 éves résztvevők, akiknél nem igazolható fertőzés az emlékeztető oltás után 1 hónapig * – emlékeztető dózis értékelhető immunogenitási populáció [‡]

	n	1 hónappal az emlékeztető dózis után (95%-os CI)	1 hónappal az első sorozat után (95%-os CI)	1 hónappal az emlékeztető dózis után - 1 hónappal az első sorozat után (97,5%-os CI)	Teljesült a non-inferioritás célértéke (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer (GMT)^b	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6, 2760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	I ^d
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%, 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%, 97,6%)	4,5% ^g (1,0%, 7,9% ^h)	I ⁱ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2; I/N = igen/nem.

† A SARS-CoV-2 NT50 értékeket a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. Az assay az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riportervírust használ, és a vírus neutralizációját Vero-sejt monolayer alkalmazásával olvassuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynél a vírus 50%-a neutralizálódik.

* Azokat a résztvevőket vontuk be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (legfeljebb 1 hónappal a Comirnaty emlékeztető dózis beadása után) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz az N-kötő antitest [szérum] negatív és a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal), és akiknél negatív volt a NAAT (orrtampon) minden előre nem tervezett viziten, legfeljebb 1 hónappal az emlékeztető dózis után.

± Minden alkalmas résztvevő, aki 2 dózis Comirnaty-t kapott az eredetileg randomizált módon, a 2. dózist pedig az előre meghatározott időablakon belül (az 1. dózis után 19-42 napon belül), megkapta a Comirnaty emlékeztető dózisát, legalább 1 érvényes és határozott immunogenitási eredménnyel rendelkező emlékeztető dózis után egy megfelelő időablakon belül végzett vérvételből (az emlékeztető dózis után 28-42 napon belül), és a klinikus szerint nem volt más fontos protokollbeli eltérés.

- a. n = A résztvevők száma érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel mindkét mintavételi időpontot a megadott időablakban végezve.
- b. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-t a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (a Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ értékre állítottuk be.
- c. A GMR-eket és a kétoldalas 97,5%-os CI-t úgy számítottuk ki, hogy az assay logaritmusainak és a megfelelő CI-knek az átlagos különbségeit hatványoztuk (a Student t-eloszlás alapján).
- d. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$, és a GMR pontbecslése $\geq 0,80$.
- e. N = A résztvevők száma érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel az adott assay esetén a kiinduláskor, a 2. dózis után 1 hónappal és az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal a megadott időablakon belül. Ezek az értékek a százalékszámításoknál a nevezők.
- f. n = A résztvevők száma, akiknél az adott assay esetén szeroválasz alakult ki az adott dózis / mintavételi idő esetén.
- g. Az arányok különbsége, százalékban kifejezve (1 hónappal az emlékeztető dózis után – 1 hónappal a 2. dózis után).
- h. Módosított Wald kétoldalas CI az arányok különbségének kiszámításához, százalékban kifejezve.
- i. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a százalékos különbség alsó határa $> -10\%$.

A vakcina hatásossága 16 éves és idősebb személyeknél - emlékeztető dózis után

A 4. vizsgálat (Study 4) interim hatásossági elemzése, egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben körülbelül 10 000 fő – 16 éves és idősebb, korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2) – részvételével értékelték a megerősített COVID-19 eseteket, amelyek az emlékeztető dózis után legalább 7 nappal kezdődő időszakból a záró dátumig (2021. október 5) előfordultak. A vizsgálatban az emlékeztető dózis után a medián utánkövetési idő 2,5 hónap volt. Az emlékeztető dózist 5-13 hónappal (medián 11 hónap) a második dózis után alkalmazták. Felmérték a Comirnaty emlékeztető dózisának hatásosságát az első vakcina sorozat után a placebo emlékeztető csoporthoz képest, akik csak az első vakcinaszorozat dózisait kapták.

A vakcina relatív hatásosságával kapcsolatos információk azoknál a 16 éves és idősebb résztvevőknél, akiknél korábban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot, a 8. táblázatban láthatók. A vakcina relatív hatásossága azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban észleltek vagy nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot 94,6% volt (95%-os CI: 88,5%-97,9%), hasonló ahhoz, amit azoknál a résztvevőknél tapasztaltak, akiknél korábban nem észleltek fertőzésre utaló bizonyítékot. Az elsődleges COVID-19 esetek száma az emlékeztető dózis után legalább 7 nappal kezdődő időszakból 7 elsődleges eset volt a Comirnaty csoportban és 124 elsődleges eset a placebo csoportban.

8. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése az emlékeztető dózis beadása utáni 7. naptól – 16 éves és idősebb résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül – értékelhető hatásossági populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal az emlékeztető dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
	Comirnaty N^a = 4695 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Placebo N^a = 4671 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Vakcina relatív hatásossága % (95%-os CI)^e
Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal az emlékeztető dózis beadása után	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az emlékeztető dózis beadása előtti 7 napban) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a NAAT [orrkenet] teszttel az 1. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten az emlékeztető dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az emlékeztető dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina relatív hatásossága a Comirnaty emlékeztető csoportban a placebo csoporthoz viszonyítva (nem emlékeztető).
- A vakcina relatív hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

Immunogenitás más engedélyezett COVID-19-vakcinával végzett első oltássorozat után adott emlékeztető dózist követően

A Comirnaty emlékeztető dózisának (30 mikrogramm) hatásosságát az Amerikai Egészségügyi Intézet (National Institutes of Health, NIH) egy független vizsgálatában, egy az Egyesült Államokban végzett I/II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (NCT04889209) határozták meg olyan személyeknél, akiknél más engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis). Ebben a vizsgálatban azok a felnőttek (19-80 év), akiknél az elsődleges vakcinasorozat Moderna 100 mikrogramm 2 adagjával (N = 51, átlagos életkor 54±17), Janssen egy adagjával (N = 53, átlagos életkor 48±14) vagy Comirnaty 30 mikrogramm 2 adagjával (N = 50, átlagos életkor 50±18) történt legalább 12 héttel a bevonás előtt, és akiknél korábban nem történt SARS-CoV-2-fertőzés, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kaptak. A Comirnaty emlékeztető dózis után a neutralizáló antitestek titerének GMR-értéke 36-szorosára emelkedett a Janssen, 12-szeresére a Moderna és 20-szorosára a Comirnaty elsődleges dózisai után.

A Comirnaty heterológ emlékeztető adagját a CoV-BOOST vizsgálatban (EudraCT 2021-002175-19), egy multicentrikus, randomizált, kontrolllos, II. fázisú vizsgálatban is értékelték. A vizsgálatban egy COVID-19-vakcina harmadik emlékeztető adagját értékelték 107 felnőtt résztvevőnél (átlagos életkor 71 év, interkvartilis tartomány: 54-77 év), a résztvevőket legalább 70 nappal az AstraZeneca COVID-19-vakcina 2 adagja után randomizálták. Az AstraZeneca COVID-19-vakcina első sorozata után a pszeudovírus (vad típus), neutralizáló antitest NT50 GMR-értéke 21,6-szoros emelkedést mutatott a Comirnaty heterológ emlékeztető adagja esetén (n = 95).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkezett összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párzás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párzás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párzás előttől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységére, vemhességére, az embriofötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)

2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)

koleszterin

trometamol

trometamol-hidroklorid

szacharóz

injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

2 évig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható az átvétel után.

Egyadagos injekciós üveg

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C-on) 30 perc alatt.

Többadagos injekciós üveg

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C-on) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

10 hétig lehet tárolni és szállítani a 2 éves lejáratú időn belül +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten.

- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejáratú időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejáratú idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejáratú időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten veszi át, +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. A lejáratú időt a külső dobozon frissíteni kell, hogy megfeleljen a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejáratú időnek, és az eredeti lejáratú időt át kell húzni.

A felbontatlan injekciós üvegeket maximum 12 órán át lehet tárolni +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten.

A kiolvasztott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvasztott, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és +2 °C között tárolva 10 hétig stabil, a +2 °C és +8 °C közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Felbontott injekciós üveg

A készítmény kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki +2 és +30 °C között, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontási folyamat kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatait. Ha

nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és első felbontás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerezése

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 diszperzió 2 ml-es átlátszó, injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott szürke lepattintható műanyag kupakkal lezárva.

Egy egyadagos injekciós üveg egy 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egy többadagos injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egyadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg vagy 195 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **szürke műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció** (12 éves és idősebb személyek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
 - Egyadagos injekciós üveg: 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag 2 óra alatt olvasztható fel.
 - Többadagos injekciós üveg: 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag 6 óra alatt olvasztható fel.
- $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratidőt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ között **10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratidőt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb $+30\text{ °C}$ -on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum $+30\text{ °C}$ -on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.
 - Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
 - Összekeverés után a vakcinának fehér-törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
 - Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg egyadagos vagy többadagos, és kövesse az alábbi kezelésre vonatkozó alkalmazandó utasításokat:
 - Egyadagos injekciós üveg
 - Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag vakcinát.
 - Semmisítse meg az injekciós üveget és annak maradék tartalmát.
 - Többadagos injekciós üveg
 - A többadagos injekciós üveg 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz.
 - Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
 - Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt.
- 6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
 - Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
 - Rögzítse a megfelelő dátumot/idejt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Egyadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/014

Többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/008

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A többadagos, narancssárga kupakos injekciós üveg tartalmát fel kell hígítani a felhasználás előtt.

Egy injekciós üveg (1,3 ml) hígítás után 10, egyenként 0,2 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

5 mikrogramm tozinameránt és 5 mikrogramm famtozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskékbe ágyazva) adagonként (0,2 ml).

A tozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Original). A famtozinamerán egy egyszálú, 5' cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Omicron BA.4-5).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz (steril koncentrátum).

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére 5-11 éves gyermekek körében.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt intramuscularisan kell beadni hígítás után egyetlen 0,2 ml-es dózisban 5–11 éves gyermekeknek a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 készítményt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált, 5 éves és idősebb személyek

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag kizárólag 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél alkalmazható.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati készítmények állnak rendelkezésre 6 hónap – 4 éves (azaz 6 hónappal idősebb, de 5 évesnél fiatalabb) csecsemők és gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb készítmények alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónappal fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt intramuscularisan kell beadni hígítás után (lásd 6.6 pont).

Hígítás után a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 injekciós üvege a vakcina 10, egyenként 0,2 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 10 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 10 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,2 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,2 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kioldására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tel végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyeléses adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis/foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A vakcina egyéb variánsaival kapcsolatban elérhető adatok alapján a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható terheseknél.

Szoptatás

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a vakcina szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett megfigyeléses adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 biztonságosságát a Comirnaty és az Omicron-adaptált vakcinák biztonságossági adataiból határozták meg.

Comirnaty

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – 2 dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) összesen 3109 gyermek (5-11 évesek) kapott legalább 1 dózis eredetileg jóváhagyott Comirnaty 10 mikrogramm/adag vakcinát, és összesen 1538 gyermek (5-11 évesek)

kapott placebót. A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzésekor – amelyet a 2022. május 20-i határideig gyűjtött adatokkal végeztek – 2206 gyermeket (1481 fő a Comirnaty 10 mikrogramm-csoportban és 725 fő a placebocsoportban) követtek a Comirnaty 10 mikrogramm második dózisának beadását követően legalább 4 hónapig a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban. A 3. vizsgálat biztonságossági értékelése folyamatban van.

A Comirnaty átfogó biztonságossági profilja az 5-11 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltékhez. Azon 5-11 éves gyermekek körében, akik 2 dózist kaptak, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 30%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (\geq 20%), izomfájdalom, hidegrázás és hasmenés (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető dózis után
A 3. vizsgálat (Study 3) egy alvizsgálatában összesen 401 gyermek (5-11 évesek) kapott Comirnaty 10 mikrogramm emlékeztető dózist az első sorozat befejezése után legalább 5 hónappal (5-9 hónap). A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzéseit a 2022. március 22-i határideig gyűjtött adatokkal végezték (átlagos utánkövetési idő 1,3 hónap volt).

Az emlékeztető dózis átfogó biztonságossági profilja hasonló volt az első vakcinaszorozat után megfigyeltékhez. Az 5-11 éves gyermekek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 70%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 30%), izomfájdalom, hidegrázás, az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (> 10%).

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a második dózis beadását követően \geq 4 hónapig követtek.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 éves serdülők körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltékhez. A 2 adagban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty 30 mikrogramm-ot, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%), 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követtek a második dózis beadása után \geq 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111 (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 50%), izomfájdalom (>40%), hidegrázás (> 30%), ízületi fájdalom (> 20%), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (> 10%), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy al csoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, és 301 résztvevőt követtek ≥ 6 hónapig az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén ($> 80\%$), fáradtságérzés ($> 60\%$), fejfájás ($> 40\%$), izomfájdalom ($> 30\%$), hidegrázás és ízületi fájdalom ($> 20\%$).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy al csoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinasorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

Omicron-adaptált Comirnaty

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egyik al csoportjában (III. fázis) 113, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm) oltásban részesült 2,6-8,5 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,6 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. Az 5-11 éves résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom ($> 60\%$), fáradtságérzés ($> 40\%$), fejfájás ($> 20\%$) és izomfájdalom ($> 10\%$) voltak.

12 éves és idősebb résztvevők – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után

Az 5. vizsgálat (II/III. fázis) egyik alcsoportjában 107, 12–17 éves, 313, 18–55 éves és 306, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm) oltásban részesült 5,4-16,9 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,5 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 12 éves és idősebb résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 20%), hidegrázás (> 10%) és ízületi fájdalom (> 10%) voltak.

A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálatokban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően az 5 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálatában és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően az 5 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkkiütés, pruritus, csalánkiütés ^b , angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ⁱ
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén

	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén ^h
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^e

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező csalánkiütés és angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- 5-11 éves gyermekeknél gyakrabban (nagyon gyakori) alakult ki bőrpír a beadás helyén.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzszzámot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

Omicron-adaptált Comirnaty

Immunogenitás 5–11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – az emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egyik alcsoportjának elemzésekor 103, 5–11 éves résztvevő, aki már kapott 2 dózissal álló első sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. Az eredmények közé tartoznak az 5–11 éves résztvevők komparátor alcsoportjának immunogenitási adatai a 3. vizsgálatból, akik 3 Comirnaty-dózist kaptak. Azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy negyedik Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist kaptak, és azon 5–11 éves résztvevők közül, akik egy harmadik Comirnaty-dózist kaptak, 57,3% illetve 58,4% lett SARS-CoV-2-pozitív kiinduláskor.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után 1 hónappal kapott immunválasz tekintetében általában hasonló Omicron BA.4/BA.5-specifikus neutralizáló titereket váltott ki a 3 dózis Comirnaty-t kapó komparátor csoporttal összehasonlítva. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 továbbá hasonló referenciatörzs-specifikus titereket váltott ki a komparátorcsoport titereivel összehasonlítva.

A vakcina immunogenitási eredményei a 2. táblázatban szerepelnek az emlékeztető dózis után 5-11 éves résztvevők körében.

2. táblázat. 6. vizsgálat – Geometriai átlag arány és geometriai átlag titerek – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt fertőzésre utaló jel – 5-11 éves életkor – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Vakcinacsoport (kijelölés/randomizálás szerint)				
		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramm 4. dózis és 1 hónappal a 4. dózis után		3. vizsgálat Comirnaty 10 mikrogramm 3. dózis és 1 hónappal a 3. dózis után		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramm
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 hónap	102	2189,9 (1742,8, 2751,7)	113	1393,6 (1175,8, 1651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenciatörzs - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	2904,0 (2372,6, 3554,5)	113	1323,1 (1055,7, 1658,2)	-
	1 hónap	102	8245,9 (7108,9, 9564,9)	113	7235,1 (6331,5, 8267,8)	-

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS = legkisebb négyzet; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- a. A vérvétel protokollban megadott időpontjai.
- b. n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma egy konkrét assay esetén az adott mintavételi időpontban.
- c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusának és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -re állítottuk.
- d. A GMR-eket és a kétoldalas CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált vizsgálati eredmények elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek, a kiindulás utáni fertőzési státusz és a vakcinacsoport, mint együttes változók feltételével.
- e. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határozták meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).

A 12 éves és idősebb résztvevők immunogenitása – az emlékeztető (negyedik) dózis után

Az 5. vizsgálat egyik alcsoportjában 105, 12-17 éves, 297, 18-55 éves és 286, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 2 dózisból álló első sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. A 12–17 éves résztvevőknek 75,2%-a, a 18–55 éves résztvevőknek 71,7%-a, az 56 éves és idősebb résztvevőknek 61,5%-a bizonyult SARS-CoV-2-pozitívnak a kiinduláskor.

Az Omicron BA.4-5 és a referenciatörzs elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) olyan 56 éves és idősebb résztvevők körében történő elemzése alapján, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, a 4. vizsgálat azon résztvevői alcsoportjához hasonlítva, akik emlékeztető Comirnaty-dózist (negyedik adagot) kaptak, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 superioritást mutatott a Comirnaty-hoz képest, a geometriai átlag aránya (geometric mean ratio, GMR) alapján, és non-inferioritást a szeroválaszarányok közti különbség alapján az anti-Omicron BA.4-5 válasz tekintetében, valamint non-inferioritást a referenciatörzs elleni immunválaszban a GMR alapján (3. táblázat).

Az Omicron BA.4/BA.5 NT50 elemzése a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, az Omicron BA.4-5 elleni válasz tekintetében non-inferioritást mutatott a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest a GMR és a szeroválaszarányok közti különbség esetén egyaránt (3. táblázat).

A vizsgálatban az Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 és a referenciatörzsek elleni NT50-szintet is értékelték a vakcina beadása előtt és utána 1 hónappal azon résztvevők körében, akik emlékeztető (4.) dózist kaptak (4. táblázat).

3. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinasorozat után 1 hónappal – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 az 5. vizsgálatból és Comirnaty a 4. vizsgálat alcsoportjából – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 GMT-k (NT50) a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinacsoport- összehasonlítás
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 éves életkor/≥ 56 éves életkor	≥ 56 éves életkor Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	GMR ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4863,8)	282	938,9 (802,3, 1098,8)	0,98 (0,83, 1,16) ^e	2,91 (2,45, 3,44) ^f
Referenciatörzs- NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) ^g
A szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinacsoport- összehasonlítás ≥ 56 éves életkor
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/Omicro n BA.4-5 18-55 éves életkor /≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^j)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS: legkisebb négyzet; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A szeroválasz a kiindulási értékhez képest ≥ 4-szeres emelkedést jelent. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni ≥ 4 × LLOQ-érték szeroválasznak minősül.

- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusával és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket 0,5 × LLOQ-re állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási neutralizáló titer (log skála) és a vakcinacsoport vagy korcsoport feltételével.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 0,67.
- A superioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 1.
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 0,67 és a GMR pontbecslése ≥ 0,8.

- h. N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén mind a vakcina beadása előtti időpontban, mind pedig az adott mintavételi időpontban. Ez az érték a százalékszámítás nevezője.
- i. n = Az adott vizsgálatra az adott mintavételi időpontban szeropozitív résztvevők száma.
- j. Pontos kétoldalas CI, a Clopper és Pearson módszer alapján.
- k. Az arányok közti különbség, százalékosan kifejezve.
- l. Kétoldalas CI a Miettinen és Nurminen módszer alapján a kiindulási neutralizáló titerkategória szerint rétegezve (< medián, ≥ medián) az aránykülönbség esetén. A kiindulási neutralizáló titerek mediánját 2 komparátor csoport összesített adatai alapján számoltuk ki.
- m. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szerovlaszt adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa > -10%.
- n. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szerovlaszt adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa > -5%.

4. táblázat. Geometriai átlag titer értékek – 5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alcsoportjai – az emlékeztető (negyedik adag) előtt és után 1 hónappal – 12 éves vagy idősebb résztvevők – fertőzésre utaló jellel vagy anélkül – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12-17 éves életkor		18-55 éves életkor		56 éves vagy idősebb életkor	
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	104	1105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 hónap	105	8212,8 (6807,3, 9908,7)	297	4455,9 (3851,7, 5 154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4 863,8)
Referenciatörzs – NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	105	6863,3 (587,8, 8 430,1)	296	4 017,3 (3430,7, 4 704,1)	284	3690,6 (3082,2, 4419,0)
	1 hónap	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- a. Protokollban meghatározott vérvételi időpontok.
- b. n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma egy konkrét vizsgálatnál az adott mintavételi időpontban.
- c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusára és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.
- d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.4-5-ös alvariáns).

Comirnaty

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a az ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizálták a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban és 2 dózis eredetileg jóváhagyott COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dóziszvakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózisz beadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 68 fő a placebo csoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 812 fő a placebo csoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNS vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ -es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hypertonia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N^a = 18 198 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum])

negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyében a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID-19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség magasabb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebokontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n1 ^b Megfigyelési idő ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n1 ^b Megfigyelési idő ^c (n2 ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglásvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.

- c. Teljes megfigyelési idő 1000 személyében a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- d. n_2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- e. A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- f. Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebo csoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy a nélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknek mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (7. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebo csoportban.

7. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózist követő 7. naptól a placebokontrollos utánkövetés esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n_1^a Megfigyelési idő^c (n_2^b)	Placebo Esetek n_1^a Megfigyelési idő^c (n_2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^e)
1. dózis után 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz lánreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 légzés percnként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igényel];
- Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
- Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
- Felvétel intenzív osztályra;
- Halál.

- a. n_1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.

- b. n_2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 dózis vizsgálati beavatkozást kaptak.
- e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.
- f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.
- g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterek analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek ($n = 190$) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal ($n = 170$).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke $> 0,67$ volt.

Hatásosság és immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél -2 dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy I/II/III. fázisú vizsgálat, amely egy nyílt elrendezésű dóziskereső fázisból (I. fázis) és egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, placebóként fiziológiás sóoldatot alkalmazó placebokontrollos, megfigyelő szempontjából titkosított elrendezésű hatásossági részből (II/III. fázis) áll, amelybe 5-11 éves résztvevőket vontak be. A randomizált oltottak többsége (94,4%) a második dózist az 1. dózis beadása után 19-23 nappal kapta.

A vakcina kezdeti hatásossági eredményeket olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, a 8. táblázat mutatja be. Sem a vakcinacsoportban, sem a placebo csoportban nem figyeltek meg COVID 19-eseteket azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban fennállt a SARS-CoV-2-fertőzés.

8. táblázat. A vakcina hatékonysága – A COVID-19 első előfordulása a 2. dózist követő 7. naptól: nincs fertőzésre utaló jel a 2. dózist követő 7. napot megelőzően – II/III. fázis: 5-11 éves gyermekek értékelhető hatékonysági populációja

A COVID-19 első előfordulása a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 5-11 éves gyermekeknél, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
	COVID-19 mRNS Vakcina 10 mikrogramm/dózis N ^a =1305 Esetek n1 ^b Megfigyelés ideje ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =663 Esetek n1 ^b Megfigyelés ideje ^c (n2 ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)
5-11 éves gyermekek	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7, 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7 napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

Előre meghatározott hipotézisen alapuló hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID 19 esetekkel, amelyek a titkosított elrendezésű, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 3. vizsgálat hatásossági elemzésében 5-11 éves gyermekeknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 2703 fő közül 10 fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1348 fő közül 42-en fertőződtek meg. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 88,2% (95% os CI: 76,2-94,7) volt abban az időszakban, amikor a delta-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 3018 fő körében 12 esetről, a placebót kapott 1511 fő körében pedig 42 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben 85,7% (95% os CI: 72,4-93,2).

A 3. vizsgálatban a SARS-CoV-2 50%-os neutralizáló titerének (NT50) elemzése 1 hónappal a 2. dózis után a résztvevők véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjában hatékonyságot mutatott ki az immunválaszok immunáthidalásával (immunobridging), összehasonlítva az 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb és 12 évesnél fiatalabb) gyermekeket a 3. vizsgálat II/III. fázisában a 16-25 éves résztvevőkkel a 2. vizsgálat II/III. fázisában, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis után 1 hónapig, teljesíti az előre meghatározott immunáthidalás kritériumait mind a geometriai átlagarány (GMR), mind a szeroválasz különbség tekintetében; a szeroválaszt úgy határozták meg, hogy legalább 4-szeres növekedés van jelen a SARS-CoV-2 NT50-értékében a kiindulási értékhez képest (1. dóziselőtt).

A SARS-CoV-2 NT50 GMR-értéke 1 hónappal a 2. dózis után 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és a 16-25 éves fiatal felnőtteknél összehasonlítva 1,04 volt (kétoldalas 95%-os CI: 0,93-1,18). Azoknál a résztvevőknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés a 2. dózisbeadása után 1 hónapig a 2. dózisbeadása után a szeroválasz aránya a következő volt: 5-11 éves gyermekeknél 99,2% és a 16-25 éves résztvevőknél 99,2%. A szeroválasszal rendelkező résztvevők arányának különbsége a 2 korcsoport között (gyermekek – fiatal felnőttek) 0,0% volt (kétoldalas 95%-os CI: -2,0%-2,2%). Ezt az információt a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat. Az 50%-os neutralizáló titer geometriai átlagarányának összefoglalása és a szeroválasszal rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása 5-11 éves gyermekeknél (3. vizsgálat) és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat) – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 2. dózis alkalmazása után 1 hónapig – immunáthidalo alcsoport – II/III. fázis – értékelhető immunogenitási populáció

		COVID-19 mRNS vakcina		5-11 éves/ 16-25 éves	
		10 mikrogramm/adag 5-11 éves N ^a =264	30 mikrogramm/adag 16-25 éves N ^a =253		
	Időpont ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)	Megfelelt az immunológiai áthidaloási célnek ^e (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer^f (GMT^c)	1 hónappal a 2. dózis után	1197,6 (1106,1, 1296,6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1.04 (0,93, 1,18)	I
	Időpont ^b	n ^g (%) (95%-os CI ^h)	n ^g (%) (95%-os CI ^h)	Difference % ⁱ (95%-os CI ^f)	Megfelelt az immunológiai áthidaloási célnek ^k (I/N)
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén^f	1 hónappal a 2. dózis után	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	I

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózisbeadásakor végzett viziten és a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig), és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

Megjegyzés: A szeroválaszt úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dóziselőtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szeroválasznak minősül.

- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az oltás előtt és a 2. dózisbeadása után 1 hónappal. Ezeket az értékeket a szeroválasz arányának százalékos számításánál is használt nevezők.
- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (5-11 éves kor mínusz 16-25 éves kor) logaritmusára és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.

- e. A GMT-n alapuló immunológiai áthidalást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- f. A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayereken olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumszámítás, amelynek a vírus 50%-a neutralizálódik.
- g. n = Azon résztvevők száma, akik szeroválással rendelkeznek az NT50 alapján 1 hónappal a 2. dózis után.
- h. Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- i. Az arányok eltérése százalékban kifejezve (5-11 éves kor mínusz 16-25 év).
- j. Kétoldalas CI, a Miettinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.
- k. A szeroválaszárányon alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválasz különbségre vonatkozóan -10,0%-nál nagyobb.

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) 401, random kiválasztott résztvevő kapott Comirnaty emlékeztető dózist. Az emlékeztető dózis hatásosságára 5-11 éves gyermekeknél az immunogenitásból következtethetünk. Az immunogenitást az NT50 alkalmazásával értékelték a referencia SARS-CoV-2 törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal mért NT50 és az emlékeztető dózis beadása előtti érték összehasonlításával végzett elemzések azt mutatják, hogy a GMT jelentős mértékben emelkedett olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis és az emlékeztető dózis után 1 hónapig. Az elemzés összefoglalása a 10. táblázatban látható.

10. táblázat. A geometriai átlag titer értékek – NT50 – összefoglalása – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel – II/III. fázis – immunogenitási csoport – 5-11 éves gyermekeknél – értékelhető immunogenitási populáció

	Mintavétel időpontja ^a		Az emlékeztető dózis után 1 hónappal / a 2. dózis után 1 hónappal
	Az emlékeztető dózis után 1 hónappal (n ^b =67)	A 2. dózis után 1 hónappal (n ^b =96)	
Módszer (assay)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay - NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- a. Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- b. n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén egy adott dózis esetén / mintavételi időpontban.
- c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- d. A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (az emlékeztető dózis után 1 hónappal mínusz a 2. dózis után 1 hónappal) logaritmusára és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkező összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párnás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párnás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párnás előttől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységére, vemhességére, az embriófötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxi-butil)azanedil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
koleszterin
trometamol
trometamol-hidroklorid
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt anyagokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

2 évig tárolható -90 °C és -60 °C között.

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 4 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

+2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 10 hétig lehet tárolni a 2 éves lejáratú időn belül.

- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejáratú időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejáratú idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejáratú időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten veszi át, +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. Ellenőrizze, hogy a lejáratú idő a külső dobozon frissítve lett, és megfelel a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejáratú időnek, és hogy az eredeti lejáratú idő át lett húzva.

A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, +8 °C és +30 °C között.

A kiolvasztott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvasztott, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és +2 °C között tárolva 10 hétig stabil, a +2 °C és +8 °C közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Hígított készítmény

A készítmény hígítás utáni kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki +2 °C és +30 °C között, nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) injekcióhoz való oldatával történő hígítás után, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve ha a hígítási eljárás kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és hígítás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,3 ml koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt tartalmazó 2 ml-es átlátszó, többadagos injekciós üveg (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott narancssárga lepattintható műanyag kupakkal lezárva. 10 adag injekciós üvegenként, lásd 6.6 pont.

Kiszerelés: 10 db vagy 195 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **narancssárga műanyag kupak található**, és a termék neve **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (5-11 éves gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 4 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratidőt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratidőt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.
- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtefehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **1,3 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aseptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 1,3 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtefehér diszperziónak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán** belül.

- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt 5-11 éves gyermekeknek. 10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag diszperziós injekció
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egyadagos vagy többadagos, kék kupakos injekciós üveg. Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

Egy egyadagos injekciós üveg egy 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egy többadagos injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

5 mikrogramm tozinameránt és 5 mikrogramm famtozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskékbe ágyazva) adagonként (0,3 ml).

A tozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Original). A famtozinamerán egy egyszálú, 5' cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Omicron BA.4-5).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós injekció.

A vakcina átlátszó vagy enyhén opálos színű, fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag diszperziós injekció aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére 5-11 éves gyermekek körében.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt intramuscularisan kell beadni egyetlen 0,3 ml-es dózisban 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 készítményt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált, 5 éves és idősebb személyek

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag kizárólag 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknek alkalmazható.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati készítmények állnak rendelkezésre 6 hónap – 4 éves (azaz 6 hónappal idősebb, de 5 évesnél fiatalabb) csecsemők és gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb készítmények alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónappal fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag diszperziós injekciót intramuscularisan kell beadni (lásd 6.6 pont). Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kioldására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Egyadagos injekciós üveg

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 egyadagos injekciós üvege a vakcina 0,3 ml-es adagját tartalmazza.

- Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt.
- Semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- Több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

Többadagos injekciós üveg

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 többadagos injekciós üvege a vakcina 6, egyenként 0,3 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 6 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,3 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,3 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tel végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyeléses adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis/foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A vakcina egyéb variánsaival kapcsolatban elérhető adatok alapján a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható terheseknél.

Szoptatás

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a vakcina szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett megfigyeléses adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 biztonságosságát a Comirnaty és az Omicron-adaptált vakcinák biztonságossági adataiból határozták meg.

Comirnaty

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – 2 dózis után

A 3. vizsgálatban összesen 3109 gyermek (5-11 évesek) kapott legalább 1 dózis eredetileg jóváhagyott Comirnaty 10 mikrogramm vakcinát, és összesen 1538 gyermek (5-11 évesek) kapott placebót. A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzésekor – amelyet a 2022. május 20-i határideig gyűjtött adatokkal végeztek – 2206 gyermeket (1481 fő a Comirnaty 10 mikrogramm-csoportban és 725 fő a placebocsoportban) követtek a Comirnaty 10 mikrogramm második dózisának beadását követően legalább 4 hónapig a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban. A 3. vizsgálat biztonságossági értékelése folyamatban van.

A Comirnaty átfogó biztonságossági profilja az 5-11 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. Azon 5-11 éves gyermekek körében, akik 2 dózist kaptak, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 30%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (\geq 20%), izomfájdalom, hidegrázás és hasmenés (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálat egy alvizsgálatában összesen 401 gyermek (5-11 évesek) kapott Comirnaty 10 mikrogramm emlékeztető dózist az első sorozat befejezése után legalább 5 hónappal (5-9 hónap). A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzéseit a 2022. március 22-i határideig gyűjtött adatokkal végezték (medián utánkövetési idő 1,3 hónap volt).

Az emlékeztető dózis átfogó biztonságossági profilja hasonló volt az első vakcinaszorozat után megfigyeltekhez. Az 5-11 éves gyermekek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 70%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 30%), izomfájdalom, hidegrázás, az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (> 10%).

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a második dózis beadását követően \geq 4 hónapig követtek.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 éves serdülők körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. A 2 adagban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty 30 mikrogramm-ot, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%) fő 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követtek a második dózis beadása után \geq 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111, (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen

10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 50%), izomfájdalom (>40%), hidegrázás (> 30%), ízületi fájdalom (> 20%), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (> 10%), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, és 301 résztvevőt követtek \geq 6 hónapig az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 30%), hidegrázás és ízületi fájdalom (> 20%).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek \geq 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinasorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett.

Omicron-adaptált Comirnaty

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat (III. fázis) alcsoportjában 113, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm) oltásban részesült 2,6-8,5 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,6 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. Az 5-11 éves résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 20%) és izomfájdalom (> 10%) voltak.

12 éves és idősebb résztvevők – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa után (negyedik dózis)

Az 5. vizsgálat (II/III. fázis) egyik alcsoportjában 107, 12-17 éves, 313, 18-55 éves és 306, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm) oltásban részesült 5,4-16,9 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,5 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 12 éves és idősebb résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 20%), hidegrázás (> 10%) és ízületi fájdalom (> 10%) voltak.

A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálatokban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően az 5 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatásainak táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálataiban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően az 5 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés, pruritus, csalánkiütés ^b , angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ⁱ

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén
	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén ^h
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^g

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező csalánkiütés és angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- 5-11 éves gyermekeknél gyakrabban (nagyon gyakori) alakult ki bőrpír a beadás helyén.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzszzámot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

Omicron-adaptált Comirnaty

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – az emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egyik alcsoportjának elemzésekor 103, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 2 dózissal álló elsődleges sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. Az eredmények közé tartoznak az 5-11 éves résztvevők komparátor alcsoportjának immunogenitási adatai is a 3. vizsgálatból, akik 3 Comirnaty-dózist kaptak. Azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy negyedik Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist kaptak, és azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy harmadik Comirnaty-dózist kaptak, 57,3%, illetve 58,4% lett SARS-CoV-2-pozitív kiinduláskor.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után 1 hónappal kapott immunválasz tekintetében általában hasonló Omicron BA.4/BA.5-specifikus neutralizáló titereket váltott ki a 3 dózis Comirnaty-t kapó komparátor csoporthoz képest. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 továbbá hasonló referenciatörzs-specifikus titereket váltott ki a komparátorcsoport titereihez képest.

A vakcina immunogenitási eredményei a 2. táblázatban szerepelnek az emlékeztető dózis után 5-11 éves résztvevők körében.

2. táblázat. 6. vizsgálat – Geometriai átlag arány és geometriai átlag titerok – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt fertőzésre utaló jel – 5-11 éves életkor – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Vakcinacsoport (kijelölés/randomizálás szerint)				
		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramm 4. dózis és 1 hónappal a 4. dózis után		3. vizsgálat Comirnaty 10 mikrogramm 3. dózis és 1 hónappal a 3. dózis után		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramm
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^e)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 hónap	102	2 189,9 (1742,8, 2751,7)	113	1 393,6 (1175,8, 1651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenciatörzs - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	2 904,0 (2372,6, 3554,5)	113	1 323,1 (1055,7, 1658,2)	-
	1 hónap	102	8245,9 (7108,9, 9564,9)	113	7235,1 (6331,5, 8267,8)	-

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS = legkisebb négyzet; N-kötés= SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- A vérvétel protokollban megadott időpontjai.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma egy konkrét assay esetén az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerok átlagos logaritmusának és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -re állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas CI-eket az assay LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált vizsgálati eredmények elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási logaritmikusan transzformált neutralizáló titerok, a kiindulási fertőzési státusz és a vakcinacsoport, mint együttes változók feltételével.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).

A 12 éves és idősebb résztvevők immunogenitása – az emlékeztető (negyedik) dózis után

Az 5. vizsgálat egyik alcsoportjában 105, 12-17 éves, 297, 18-55 éves és 286, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 2 dózisból álló első sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. A 12–17 éves résztvevőknek 75,2%-a, a 18–55 éves résztvevőknek 71,7%-a, az 56 éves és idősebb résztvevőknek 61,5%-a bizonyult SARS-CoV-2-pozitívnak a kiinduláskor.

Az Omicron BA.4-5 és a referenciatörzs elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) olyan 56 éves és idősebb résztvevők körében történő elemzése alapján, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, a 4. vizsgálat azon résztvevői alcsoportjához hasonlítva, akik emlékeztető Comirnaty-dózist (negyedik adagot) kaptak, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szuperioritást mutatott a Comirnaty-hoz képest, a geometriai átlag aránya (geometric mean ratio, GMR) alapján, és non-inferioritást a szeroválaszarányok közti különbség alapján az anti-Omicron BA.4-5 válasz tekintetében, valamint non-inferioritást a referenciatörzs elleni immunválaszban a GMR alapján (3. táblázat).

Az Omicron BA.4/BA.5 NT50 elemzése a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, az Omicron BA.4-5 elleni válasz tekintetében non-inferioritást mutatott a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest a GMR és a szeroválaszarányok közti különbség esetén egyaránt (3. táblázat).

A vizsgálatban az Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 és a referenciatörzsek elleni NT50-szintet is értékelték a vakcina beadása előtt és utána 1 hónappal azon résztvevők körében, akik emlékeztető (4.) dózist kaptak (4. táblázat).

3. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinaszorozat után 1 hónappal – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 az 5. vizsgálatból és Comirnaty a 4. vizsgálat alcsoportjából – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 GMT-k (NT50) a vakcinaszorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinacsoport- összehasonlítás
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 éves életkor/≥ 56 éves életkor	≥ 56 éves életkor Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	GMR ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4863,8)	282	938,9 (802,3, 1098,8)	0,98 (0,83, 1,16) ^e	2,91 (2,45, 3,44) ^f
Referenciatörzs- NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) ^g
A szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinaszorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinacsoport- összehasonlítás ≥ 56 éves életkor
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/Omicro n BA.4-5 18-55 éves életkor /≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^j)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS = legkisebb négyzet; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A szeroválasz a kiindulási értékhez képest ≥ 4-szeres emelkedést jelent. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni ≥ 4 × LLOQ-érték szeroválasznak minősül.

a. n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.

- b. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusával és a megfelelő CI-hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -re állítottuk.
- c. A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási neutralizáló titer (log skála) és a vakcinacsoport vagy korcsoport feltételével.
- d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).
- e. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$.
- f. A superioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 1 .
- g. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$ és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- h. N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén mind a vakcina beadása előtti időpontban, mind pedig az adott mintavételi időpontban. Ez az érték a százalékszámítás nevezője.
- i. n = Az adott vizsgálatra az adott mintavételi időpontban szeropozitív résztvevők száma.
- j. Pontos kétoldalas CI, a Clopper és Pearson módszer alapján.
- k. Az arányok közti különbség, százalékosan kifejezve.
- l. Kétoldalas CI a Miettinen és Nurminen módszer alapján a kiindulási neutralizáló titerkategória szerint rétegezve ($<$ medián, \geq medián) az aránykülönbség esetén. A kiindulási neutralizáló titerek mediánját 2 komparátor csoport összesített adatai alapján számoltuk ki.
- m. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szerovlaszt adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa $> -10\%$.
- n. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szerovlaszt adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa $> -5\%$.

4. táblázat. Geometriai átlag titer értékek – 5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alcsoportjai – az emlékeztető (negyedik adag) előtt és után 1 hónappal – 12 éves vagy idősebb résztvevők – fertőzésre utaló jellel vagy anélkül – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12-17 éves életkor		18-55 éves életkor		56 éves vagy idősebb életkor	
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 hónap	105	8212,8 (6807,3, 9908,7)	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4 158,1 (3554,8, 4 863,8)
Referenciatörzs – NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	105	6863,3 (5587,8, 8430,1)	296	4017,3 (3430,7, 4704,1)	284	3 690,6 (3082,2, 4419,0)
	1 hónap	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- a. Protokollban meghatározott vérvételi időpontok.
- b. n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusával és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -re állítottuk.
- d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.4-5-ös alvariáns).

Comirnaty

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a a ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizálták a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban, és 2 dózis eredetileg jóváhagyott COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dózis vakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózis beadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 68 fő a placebocsoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 812 fő a placebocsoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNS vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, ≥ 30 kg/m²-es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hypertonia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N^a = 18 198 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7	143	95,1

	1,706 (13 549)	1,710 (13 618)	(89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyében a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID 19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség nagyobb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebo-kontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebo-kontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)

75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)
------------------------	------------------	-------------------	----------------------

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripciós polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesítés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden részvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNA vakcina csoportban; 16 a placebocsoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNA vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy anélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNA vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknél mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (7. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNA vakcina csoportban, mind a placebocsoportban.

7. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózist követő 7. naptól a placebokontrollos utánkövetés esetén

	COVID-19 mRNA Vakcina Esetek n1 ^a Megfigyelési idő ^c (n2 ^b)	Placebo Esetek n1 ^a Megfigyelési idő ^c (n2 ^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^c)
1. dózis után ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripciós polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy

erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérzésvetés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségekre utalnak (légzésszám ≥ 30 légzés percenként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
 - Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igényel];
 - Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
 - Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
 - Felvétel intenzív osztályra;
 - Halál.
- a. n_1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- b. n_2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 adag vizsgálati beavatkozást kaptak.
- e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.
- f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.
- g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterek analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek ($n = 190$) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal ($n = 170$).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke > 0,67 volt.

Hatásosság és immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél -2 dózis után

A 3. vizsgálat egy I/II/III. fázisú vizsgálat, amely egy nyílt elrendezésű dóziskereső fázisból (I. fázis) és egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, placebóként fiziológiás sóoldatot alkalmazó placebokontrollos, megfigyelő szempontjából titkosított elrendezésű hatásossági részből (II/III. fázis) áll, amelybe 5-11 éves résztvevőket vontak be. A randomizált oltottak többsége (94,4%) a második dózist az 1. dózis beadása után 19-23 nappal kapta.

A vakcina kezdeti hatásossági eredményeket olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, a 8. táblázat mutatja be. Sem a vakcinacsoportban, sem a placebocsoportban nem figyeltek meg COVID 19-eseteket azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban fennállt a SARS-CoV-2-fertőzés.

8. táblázat. A vakcina hatékonysága – A COVID-19 első előfordulása a 2. dózist követő 7. naptól: nincs fertőzésre utaló jel a 2. dózist követő 7. napot megelőzően – II/III. fázis: 5-11 éves gyermekek értékelhető hatékonysági populációja

A COVID-19 első előfordulása a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 5-11 éves gyermekeknél, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
	COVID-19 mRNS Vakcina 10 mikrogramm/dózis N^a=1305 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)
5-11 éves gyermekek	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7 napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrlenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrlenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

Előre meghatározott hipotézisen alapuló hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID 19 esetekkel, amelyek a titkosított elrendezésű, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 3. vizsgálat hatásossági elemzésében 5-11 éves gyermekeknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 2703 fő közül 10 fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1348 fő közül 42-en fertőződtek meg. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 88,2% (95% os CI: 76,2-94,7) volt abban az időszakban, amikor a delta-variáns volt az uralkodó

keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 3018 fő körében 12 esetről, a placebót kapott 1511 fő körében pedig 42 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben 85,7% (95% os CI: 72,4-93,2).

A 3. vizsgálatban a SARS-CoV-2 50%-os neutralizáló titerének (NT50) elemzése 1 hónappal a 2. dózis után a résztvevők véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjában hatékonyságot mutatott ki az immunválaszok immunáthidalásával (immunobridging), összehasonlítva az 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb és 12 évesnél fiatalabb) gyermekeket a 3. vizsgálat II/III. fázisában a 16-25 éves résztvevőkkel a 2. vizsgálat II/III. fázisában, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis után 1 hónapig, teljesíti az előre meghatározott immunáthidalás kritériumait mind a geometriai átlagarány (GMR), mind a szeroválasz különbség tekintetében; a szeroválaszt úgy határozták meg, hogy legalább 4-szeres növekedés van jelen a SARS-CoV-2 NT50-értékében a kiindulási értékhez képest (1. dózis előtt).

A SARS-CoV-2 NT50 GMR-értéke 1 hónappal a 2. dózis után 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és a 16-25 éves fiatal felnőtteknél összehasonlítva 1,04 volt (kétoldalas 95%-os CI: 0,93-1,18). Azoknál a résztvevőknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés a 2. dózisbeadása után 1 hónapig a 2. dózisbeadása után a szeroválasz aránya a következő volt: 5-11 éves gyermekeknél 99,2% és a 16-25 éves résztvevőknél 99,2%. A szeroválással rendelkező résztvevők arányának különbsége a 2 korcsoport között (gyermekek – fiatal felnőttek) 0,0% volt (kétoldalas 95%-os CI: -2,0%-2,2%). Ezt az információt a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat. Az 50%-os neutralizáló titer geometriai átlagarányának összefoglalása és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása 5-11 éves gyermekeknél (3. vizsgálat) és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat)– a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 2. dózis alkalmazása után 1 hónapig – immunáthidaló alcsoport – II/III. fázis – értékelhető immunogenitási populáció

		COVID-19 mRNS vakcina		5-11 éves/ 16-25 éves	
		10 mikrogramm/adag 5-11 éves N ^a =264	30 mikrogramm/adag 16-25 éves N ^a =253		
	Időpont ^b	GMT ^c (95%-os CI ^e)	GMT ^c (95%-os CI ^e)	GMR ^d (95%-os CI ^d)	Megfelelt az immunológiai áthidalási célnak ^e (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer^f (GMT^c)	1 hónappal a 2. dózis után	1197,6 (1106,1, 1296,6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1.04 (0,93, 1,18)	I
	Időpont ^b	n ^g (%) (95%-os CI ^h)	n ^g (%) (95%-os CI ^h)	Difference % ⁱ (95%-os CI ^f)	Megfelelt az immunológiai áthidalási célnak ^k (I/N)
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén^f	1 hónappal a 2. dózis után	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	I

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő

antitest [szérum] negatív az 1. dózisbeadásakor végzett viziten és a 2. dózisbeadása utáni vérvételét követő 1 hónapig, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózisbeadása utáni vérvételét követő 1 hónapig), és kórelőzményében nem szerepel COVID-19. Megjegyzés: A szeroválaszt úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dóziselőtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szeroválasznak minősül.

- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az oltás előtt és a 2. dózis beadása után 1 hónappal. Ezeket az értékeket a szeroválasz arányának százalékos számításánál is használt nevezők.
- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (5-11 éves kor mínusz 16-25 éves kor) logaritmusára és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.
- A GMT-n alapuló immunológiai áthidalást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayereken olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelyenél a vírus 50%-a neutralizálódik.
- n = Azon résztvevők száma, akik szeroválasszal rendelkeznek az NT50 alapján 1 hónappal a 2. dózis után.
- Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok eltérése százalékban kifejezve (5-11 éves kor mínusz 16-25 év).
- Kétoldalas CI, a Miettinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.
- A szeroválaszarányon alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválasz különbségre vonatkozóan -10,0%-nál nagyobb.

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) 401, random kiválasztott résztvevő kapott Comirnaty emlékeztető dózist. Az emlékeztető dózis hatásosságára 5-11 éves gyermekeknél az immunogenitásból következtethetünk. Az immunogenitást az NT50 alkalmazásával értékelték a referencia SARS-CoV-2 törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal mért NT50 és az emlékeztető dózis beadása előtti érték összehasonlításával végzett elemzések azt mutatják, hogy a GMT jelentős mértékben emelkedett olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis és az emlékeztető dózis után 1 hónapig. Az elemzés összefoglalása a 10. táblázatban látható.

10. táblázat. A geometriai átlag titer értékek – NT50 – összefoglalása – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel – II/III. fázis – immunogenitási csoport – 5-11 éves gyermekeknél – értékelhető immunogenitási populáció

	Mintavétel időpontja ^a		Az emlékeztető dózis után 1 hónappal / a 2. dózis után 1 hónappal
	Az emlékeztető dózis után 1 hónappal (n ^b =67)	A 2. dózis után 1 hónappal (n ^b =96)	
Módszer (assay)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay - NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén egy adott dózis esetén/mintavételi időpontban.

- c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-ek átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -ra állítottuk.
- d. A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (az emlékeztető dózis után 1 hónappal mínusz a 2. dózis után 1 hónappal) logaritmusai és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkezett összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párzás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párzás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párzás előtől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységére, vemhességére, az embriófötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxi-butil)azanedil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 koleszterin
 trometamol

trometamol-hidroklorid
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

18 hónapig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten tárolható az átvétel után.

Egyadagos injekciós üveg

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C-on}$) 30 perc alatt.

Többadagos injekciós üveg

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C-on}$) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

10 hétig lehet tárolni és szállítani a 18 hónapos lejárati időn belül $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten.

- $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejárati időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejárati idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejárati időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten veszi át, $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten kell tárolni. A lejárati időt a külső dobozon frissíteni kell, hogy megfeleljen a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejárati időnek, és az eredeti lejárati időt át kell húzni.

A felbontatlan injekciós üvegeket maximum 12 órán át lehet tárolni $+8\text{ °C}$ és $+30\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten.

A kiolvasztott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvasztott, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és $+2\text{ °C}$ között tárolva 10 hétig stabil, a $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina $+8\text{ °C}$ és $+30\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Felbontott injekciós üveg

A készítmény kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki +2 és +30 °C között, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontási folyamat kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatait. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és első felbontás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszérelése

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 diszperzió 2 ml-es átlátszó, injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott kék lepattintható műanyag kupakkal lezárva.

Egy egyadagos injekciós üveg egy 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egy többadagos injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egyadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszérelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt egészségügyi szakembereknek kell aszeptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **kék műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag diszperziós injekció** (5–11 éves gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
 - Egyadagos injekciós üveg: 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag 2 óra alatt olvasztható fel.
 - Többadagos injekciós üveg: 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag 6 óra alatt olvasztható fel.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratí időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratí időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani

legfeljebb +30 °C-on.

- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kioldott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.
- Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- Összekeverés után a vakcinának átlátszó vagy enyhén opálos diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg egyadagos vagy többadagos, és kövesse az alábbi kezelésre vonatkozó alkalmazandó utasításokat:
 - Egyadagos injekciós üveg
 - Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag vakcinát.
 - Semmisítse meg az injekciós üveget és annak maradék tartalmát.
 - Többadagos injekciós üveg
 - A többadagos injekciós üveg 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz.
 - Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
 - Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt 5-11 éves gyermekeknél.

6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.

- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- Rögzítse a megfelelő dátumot/idejt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Egyadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/015

Többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/016

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A többadagos, gesztenyebarna kupakos injekciós üveg tartalmát fel kell hígítani a felhasználás előtt.

Egy injekciós üveg (0,4 ml) hígítás után 10, egyenként 0,2 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Adagonként (0,2 ml) 1,5 mikrogramm tozinameránt és 1,5 mikrogramm famtozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskébe ágyazva).

A tozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Original). A famtozinamerán egy egyszálú, 5' cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Omicron BA.4-5).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz (steril koncentrátum).

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1.5/1.5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, csecsemők és gyermekek számára 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Csecsemők és gyermekek 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig COVID-19 első vakcinaszorozat korábbi beadása nélkül, vagy SARS-CoV-2 fertőzés hiányában a kórtörténetben

A Comirnaty-t Original/Omicron BA.4-5 (1.5/1.5 mikrogramm)/adag dózisban, intramuscularisan kell beadni hígítás után, 3 (egyenként 0,2 ml-es) dózisból álló sorozatban. A második dózis beadása

3 héttel az első után javasolt, a harmadik dózis beadása pedig legalább 8 héttel a második után javasolt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Ha egy gyermek betölti az 5. életévét az első sorozat dózisa között, az első sorozatot ugyanazzal a 3 mikrogrammos vagy 1,5/1,5 mikrogrammos dózissal kell befejezni.

Csecsemők és gyermekek 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig COVID-19 első vakcinasorozat korábbi beadásával, vagy SARS-CoV-2 fertőzés a kórtörténetben

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm/adag) készítményt intramuscularisan kell beadni hígítás után egyetlen 0,2 ml-es dózisban csecsemőknek és gyermekeknek 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 készítményt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyek, 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

Felcserélhetőség

Az első sorozat állhat Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vagy Comirnaty Omicron XBB.1.5 készítményből (vagy ezek kombinációjából), de nem szabad túllépni az első sorozathoz szükséges adagszámot. Az első sorozatot csak egyszer szabad beadni.

Még nem határozták meg a Comirnaty felcserélhetőségét más gyártók COVID-19-vakcináival.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati kiegészítések állnak rendelkezésre 5-11 éves gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb kiegészítések alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónapnál fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt intramuscularisan kell beadni hígítás után (lásd 6.6 pont).

Hígítás után a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 injekciós üvege a vakcina 10, egyenként 0,2 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 10 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 10 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,2 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,2 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

6 hónapnál idősebb, de 12 hónapnál fiatalabb csecsemőknél a javasolt beadási hely a comb elülső-oldalsó régiója. 1 éves és idősebb személyeknél a javasolt beadási hely a comb elülső-oldalsó régiója vagy a deltaizom.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kiolvasztására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tel végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 5 évesnél idősebb személyeknél történő alkalmazása nem javallt.

5 évesnél idősebb személyeknél történő alkalmazással kapcsolatos részleteket lásd az egyéb kiegészítések alkalmazási előírásában.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 egy adagjának biztonságosságát a Comirnaty és az Omicron-adaptált vakcinák biztonságossági adataiból határozták meg.

Comirnaty

6-23 hónapos csecsemők – 3 dózis után

A II/III. fázisú 3. vizsgálat (Study 3) egy elemzésében részt vevő 1776 csecsemő (1178 fő az eredetileg jóváhagyott Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 598 fő a placebocsoportban) 6-23 hónapos volt. A placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban a 2022. április 29-i határideig gyűjtött adatok alapján 570 csecsemő (6-23 hónaposak) kapta meg az első vakcinasorozat 3 dózisát (386 fő a Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 184 fő a placebocsoportban), az átlagos utánkövetési idő a 3. dózis után 1,3 hónap volt.

A 6-23 hónapos csecsemők körében, akik megkapták az első vakcinasorozat bármely dózisát, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: ingerlékenység (> 60%), aluszékonyság (> 40%), csökkent étvágy (>30%), érzékenység az injekció beadásának helyén (> 20%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és láz (> 10%).

2-4 éves csecsemők – 3 dózis után

A II/III. fázisú 3. vizsgálat (Study 3) egy elemzésében részt vevő 2750 gyermek (1835 fő a Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 915 fő a placebocsoportban) 2-4 éves volt. A placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban a 2022. április 29-i határideig gyűjtött adatok alapján 886 gyermek (2-4 évesek) kapta meg az első vakcinaszorozat 3 dózisát (606 fő a Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 280 fő a placebocsoportban), az átlagos utánkövetési idő a 3. dózis után 1,4 hónap volt.

A 2-4 éves gyermekek körében, akik megkapták az első vakcinaszorozat bármely dózisát, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 40%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és láz (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – 2 dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) összesen 3109 gyermek (5-11 évesek) kapott legalább 1 dózis Comirnaty 10 mikrogramm/adag-ot, és összesen 1538 gyermek (5-11 évesek) kapott placebót. A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzésekor – amelyet a 2022. május 20-i határideig gyűjtött adatokkal végeztek – 2206 gyermeket (1481 fő a Comirnaty 10 mikrogramm-csoportban és 725 fő a placebocsoportban) követtek a Comirnaty 10 mikrogramm második dózisának beadását követően legalább 4 hónapig a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban. A 3. vizsgálat biztonságossági értékelése folyamatban van.

A Comirnaty átfogó biztonságossági profilja az 5-11 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. Azon 5-11 éves gyermekek körében, akik 2 dózist kaptak, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 30%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (\geq 20%), izomfájdalom, hidegrázás és hasmenés (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy alvizsgálatában összesen 401 gyermek (5-11 évesek) kapott Comirnaty 10 mikrogramm emlékeztető dózist az első sorozat befejezése után legalább 5 hónappal (5-9 hónap). A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzéseit a 2022. március 22-i határideig gyűjtött adatokkal végezték (átlagos utánkövetési idő 1,3 hónap volt).

Az emlékeztető dózis átfogó biztonságossági profilja hasonló volt az első vakcinaszorozat után megfigyeltekhez. Az 5-11 éves gyermekek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 70%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 30%), izomfájdalom, hidegrázás, az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (> 10%).

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a második dózis beadását követően \geq 4 hónapig követtek.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 éves serdülők körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. A 2 adagban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty 30 mikrogramm-ot, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%), 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követtek a második dózis beadása után ≥ 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánekvetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111 (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén ($> 80\%$), fáradtságérzés ($> 60\%$), fejfájás ($> 50\%$), izomfájdalom ($> 40\%$), hidegrázás ($> 30\%$), ízületi fájdalom ($> 20\%$), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat ($> 10\%$), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánekvetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, illetve 301 résztvevőt követtek ≥ 6 hónapig az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén ($> 80\%$), fáradtságérzés ($> 60\%$), fejfájás ($> 40\%$), izomfájdalom ($> 30\%$), hidegrázás és ízületi fájdalom ($> 20\%$).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánekvetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánekvetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánekvetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinasorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

Omicron-adaptált Comirnaty

6-23 hónapos csecsemők – az emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egy alcsoportjában (III. fázis) 39, 6-23 hónapos résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm) oltásban részesült 2,1-8,6 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,7 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 6-23 hónapos résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az ingerlékenység (>20%), étvágycsökkenés (>10%) és álmoság (>10%) voltak.

2-4 éves gyermekek – az emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egy alcsoportjában (III. fázis) 124, 2-4 éves résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm) oltásban részesült 2,2-8,6 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,8 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 2-4 éves résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 30%) és fáradtságérzés (> 20%) voltak.

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálatban (III. fázis) 113, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm) oltásban részesült 2,6-8,5 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,6 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. Az 5-11 éves résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 20%) és izomfájdalom (> 10%) voltak.

12 éves és idősebb résztvevők – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa után (negyedik dózis)

Az 5. vizsgálat (II/III. fázis) egyik alcsoportjában 107, 12-17 éves, 313, 18-55 éves és 306, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm) oltásban részesült 5,4-16,9 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,5 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 12 éves és idősebb résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 20%), hidegrázás (> 10%) és ízületi fájdalom (> 10%) voltak.

A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálataiban és forgalomba hozatal követően a 6 hónapos és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a

gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálataiban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően a 6 hónapos és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés ⁱ , pruritus, csalánkiütés, angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy ^j
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Ingerlékenység ^k
	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás; aluszékonyság ^k
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ^l
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; érzékenység az injekció beadásának helyén ^k ; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén
	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén ^h
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^g

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinasorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- 6 hónapos és 11 éves kor közötti résztvevőknél gyakrabban (nagyon gyakori) alakult ki bőrpír a beadás helyén.
- 6-23 hónapos résztvevőknél a bőrkiütés gyakorisági besorolása: gyakori.
- 6-23 hónapos résztvevőknél a csökkent étvágy gyakorisági besorolása: nagyon gyakori.
- Kizárólag 6-23 hónapos résztvevőknél fordult elő ingerlékenység, érzékenység az injekció beadásának helyén és aluszékonyság.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzszzámot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

Omicron-adaptált Comirnaty

Immunogenitás 6 hónapos kortól 4 éves korig – az emlékeztető (negyedik dózis után)

A 6. vizsgálat egyik alcsoportjának elemzésekor 60, 6 hónapostól 4 évesig terjedő korú résztvevő kapott emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm) készítményt 3 korábbi 3 mikrogramm/dózis Comirnaty diszperziós koncentrátum után. Az

eredmények közé tartoznak a 6 hónapostól 4 évesig terjedő korú résztvevők komparátor alcsoportjának immunogenitási adatai a 3. vizsgálatból, akik 3, 3 mikrogramm/dózis Comirnaty diszperziós koncentrátumot kaptak.

Az emlékeztető dózis (negyedik dózis) után 1 hónappal kapott immunválasz tekintetében a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm) emlékeztető adagja magasabb Omicron BA.4-5-specifikus neutralizáló titereket váltott ki a 3, 3 mikrogramm/dózis Comirnaty diszperziós koncentrátumot kapó komparátor csoport titereit képest. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm) továbbá hasonló referenciatörzs-specifikus titereket váltott ki a komparátorcsoport titereit képest.

A vakcina immunogenitási eredményei a 2. táblázatban szerepelnek az emlékeztető dózis után 6 hónapostól 4 évesig terjedő korú résztvevők körében.

2. táblázat. Geometriai átlag titerek – 6. vizsgálat alcsoportja – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt fertőzésre utaló jel – 6 hónapostól 4 évesig terjedő életkor – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Korcsoport	Mintavételi időpont ^a	Vakcinacsoport (kijelölés/randomizálás szerint)			
			6. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrogramm 4. dózis és 1 hónappal a 4. dózis után		3. vizsgálat Comirnaty 3 mikrogramm 3. dózis és 1 hónappal a 3. dózis után	
			n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	6-48.hónap	Oltás előtt	54	192,5 (120,4, 307,8)	54	70,5 (51,1, 97,2)
		1 hónap	58	1 695,2 (1151,8, 2494,9)	54	607,9 (431,1, 857,2)
Referenciatörzs - NT50 (titer) ^d	6-48.hónap	Oltás előtt	57	2678,1 (1913,0, 3749,2)	53	776,8 (536,4, 1 125,0)
		1 hónap	58	9733,0 (7708,2, 12 289,6)	53	9057,3 (7223,4, 11 356,8)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

a. A vérvétel protokollban megadott időpontjai.

b. n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma egy konkrét assay esetén az adott mintavételi időpontban.

c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusának és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket 0,5 × LLOQ-re állítottuk.

d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).

Immunogenitás 5–11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – az emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egyik alcsoportjának elemzésekor 103, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 2 dózistól álló első sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. Az eredmények közé tartoznak az 5-11 éves résztvevők komparátor alcsoportjának immunogenitási adatai a 3. vizsgálatból, akik 3 Comirnaty-dózist kaptak. Azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy negyedik Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist kaptak, és azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy harmadik Comirnaty-dózist kaptak, 57,3%, illetve 58,4% lett SARS-CoV-2-pozitív kiinduláskor.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után 1 hónappal kapott immunválasz tekintetében általában hasonló Omicron BA.4/BA.5-specifikus neutralizáló titereket váltott ki a 3 dózis Comirnaty-t kapó komparátor csoporthoz képest. A Comirnaty Original/Omicron

BA.4-5 továbbá hasonló referenciatörzs-specifikus titereket váltott ki a komparátorcsoport titereivel képest.

A vakcina immunogenitási eredményei a 3. táblázatban szerepelnek az emlékeztető dózis után 5-11 éves résztvevők körében.

3. táblázat 6. vizsgálat – Geometriai átlag arányok és geometriai átlag titerek – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt fertőzésre utaló jel – 5-11 éves életkor – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Vakcinacsoport (kijelölés/randomizálás szerint)				
		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramm 4. dózis és 1 hónappal a 4. dózis után		3. vizsgálat Comirnaty 10 mikrogramm 3. dózis és 1 hónappal a 3. dózis után		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramm
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 hónap	102	2189,9 (1742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1175,8, 1651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenciatörzs - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	2 904,0 (2372,6, 3554,5)	113	1 323,1 (1055,7, 1658,2)	-
	1 hónap	102	8245,9 (7108,9, 9564,9)	113	7 235,1 (6331,5, 8267,8)	-

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS = legkisebb négyzet; N-kötés= SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- A vérvétel protokollban megadott időpontjai.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma egy konkrét assay esetén az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusának és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált vizsgálati eredmények elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek, a kiindulási fertőzési státusz és a vakcinacsoport, mint együttes változók feltételével.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).

A 12 éves és idősebb résztvevők immunogenitása – az emlékeztető (negyedik) dózis után

Az 5. vizsgálat egyik alcsoportjában 105, 12-17 éves, 297, 18-55 éves és 286, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 2 dózisból álló elsődleges sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. A 12–17 éves résztvevőknek 75,2%-a, a 18–55 éves résztvevőknek 71,7%-a, az 56 éves és idősebb résztvevőknek 61,5%-a bizonyult SARS-CoV-2-pozitívnak a kiinduláskor.

Az Omicron BA.4-5 és a referenciatörzs elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) olyan 56 éves és idősebb résztvevők körében történő elemzése alapján, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, a 4. vizsgálat azon résztvevői alcsoportjához hasonlítva, akik emlékeztető Comirnaty-dózist (negyedik adagot) kaptak, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 superioritást mutatott a Comirnaty-hoz képest, a geometriai átlag aránya (geometric mean ratio, GMR) alapján, és non-inferioritást a szeroválaszarányok közti különbség alapján az anti-Omicron BA.4-5 válasz tekintetében, illetve non-inferioritást a referenciatörzs elleni immunválaszban a GMR alapján (4. táblázat).

Az Omicron BA.4/BA.5 NT50 elemzése a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, az Omicron BA.4-5 elleni válasz tekintetében non-inferioritást mutatott a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest a GMR és a szeroválász arányok közti különbség esetén egyaránt (4. táblázat).

A vizsgálatban az Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 és a referenciatörzsek elleni NT50-szintet is értékelték a vakcina beadása előtt és utána 1 hónappal azon résztvevők körében, akik emlékeztető (4.) dózist kaptak (5. táblázat).

4. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinasorozat után 1 hónappal – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 az 5. vizsgálatból és Comirnaty a 4. vizsgálat alcsoportjából – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 GMT-k (NT50) a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinasoport- összehasonlítás
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 éves életkor/≥ 56 éves életkor	≥ 56 éves életkor Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	GMR ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4863,8)	282	938,9 (802,3, 1098,8)	0,98 (0,83, 1,16) ^e	2,91 (2,45, 3,44) ^f
Referenciatörzs- NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) ^g
A szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinasoport- összehasonlítás ≥ 56 éves életkor
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/Omicro n BA.4-5 18-55 éves életkor /≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^j)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS: legkisebb négyzet; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A szeroválás a kiindulási értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést jelent. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ-érték szeroválásnak minősül.

- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusára és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási neutralizáló titer (log skála) és a vakcinacsoport vagy korcsoport feltételével.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$.
- A szuperioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 1 .
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$ és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén mind a vakcina beadása előtti időpontban, mind pedig az adott mintavételi időpontban. Ez az érték a százalékszámítás nevezője.
- n = Az adott vizsgálatra az adott mintavételi időpontban szeropozitív résztvevők száma.
- Pontos kétoldalas CI, a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok közti különbség, százalékosan kifejezve.
- Kétoldalas CI a Miettinen és Nurminen módszer alapján a kiindulási neutralizáló titerkategória szerint rétegezve ($<$ medián, \geq medián) az aránykülönbség esetén. A kiindulási neutralizáló titerek mediánját 2 komparátor csoport összesített adatai alapján számoltuk ki.
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szeroválást adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa $> -10\%$.
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szeroválást adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa $> -5\%$.

5. táblázat. Geometriai átlag titer értékek – 5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alcsoportjai – az emlékeztető (negyedik adag) előtt és után 1 hónappal – 12 éves vagy idősebb résztvevők – fertőzésre utaló jellel vagy anélkül – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12-17 éves életkor		18-55 éves életkor		56 éves vagy idősebb életkor	
		n^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	104	1105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 hónap	105	8212,8 (6 807,3, 9908,7)	297	4455,9 (3851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3554,8, 4 863,8)
Referenciatörzs – NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	105	6863,3 (5587,8, 8430,1)	296	4017,3 (3430,7, 4704,1)	284	3 690,6 (3082,2, 4 419,0)
	1 hónap	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- Protokollban meghatározott vérvételi időpontok.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusára és a megfelelő CI-k átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.

- d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.4-5-ös alvariáns).

Comirnaty

2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a a ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizáltak a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban és 2 dózis eredetileg jóváhagyott COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dóziszvakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózisbeadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 68 fő a placebo csoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 812 fő a placebo csoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNS vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, ≥ 30 kg/m²-es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hypertonia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 18 198 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 18 325 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI) ^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs tesztel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyében a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID-19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség magasabb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebo-kontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebocsoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy a nélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknél mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (8. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebocsoportban.

8. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózist követő 7. naptól a placebokontrollos utánkövetés esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^e)
1. dózis után 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztes vagy szaglásvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 lézés percenként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igénye];
- Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
- Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
- Felvétel intenzív osztályra;
- Halál.

a. n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.

b. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 dózis vizsgálati beavatkozást kaptak.

e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.

f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.

g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterek analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek (n = 190) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal (n = 170).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke > 0,67 volt.

Hatásosság és immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél - 2 dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy I/II/III. fázisú vizsgálat, amely egy nyílt elrendezésű dóziskereső fázisból (I. fázis) és egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, placebóként fiziológiás sóoldatot alkalmazó placebokontrollos, megfigyelő szempontjából titkosított elrendezésű hatásossági részből (II/III. fázis) áll, amelybe 5-11 éves résztvevőket vontak be. A randomizált oltottak többsége (94,4%) a második dózist az 1. dózis beadása után 19-23 nappal kapta.

A vakcina kezdeti hatásossági eredményeket olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, a 9. táblázat mutatja be. Sem a vakcinacsoportban, sem a placebo csoportban nem figyeltek meg COVID 19-eseteket azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban fennállt a SARS-CoV-2-fertőzés.

9. táblázat. A vakcina hatékonysága – A COVID-19 első előfordulása a 2. dózist követő 7. naptól: nincs fertőzésre utaló jel a 2. dózist követő 7. napot megelőzően – II/III. fázis: 5-11 éves gyermekek értékelhető hatékonysági populációja

A COVID-19 első előfordulása a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 5-11 éves gyermekeknél, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
	COVID-19 mRNS Vakcina 10 mikrogramm/dózis N^a=1305 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)
5-11 éves gyermekek	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztes vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7 napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- a. N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- b. n_1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- c. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- d. n_2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

Előre meghatározott hipotézisen alapuló hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID 19 esetekkel, amelyek a titkosított elrendezésű, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 3. vizsgálat hatásossági elemzésében 5-11 éves gyermekeknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 2703 fő közül 10 fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1348 fő közül 42-en fertőződtek meg. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 88,2% (95% os CI: 76,2-94,7) volt abban az időszakban, amikor a delta-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 3018 fő körében 12 esetről, a placebót kapott 1511 fő körében pedig 42 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben 85,7% (95% os CI: 72,4-93,2).

A 3. vizsgálatban a SARS-CoV-2 50%-os neutralizáló titerének (NT50) elemzése 1 hónappal a 2. dózis után a résztvevők véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjában hatékonyságot mutatott ki az immunválaszok immunáthidalásával (immunobridging), összehasonlítva az 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb és 12 évesnél fiatalabb) gyermekeket a 3. vizsgálat II/III. fázisában a 16-25 éves résztvevőkkel a 2. vizsgálat II/III. fázisában, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis után 1 hónapig, teljesíti az előre meghatározott immunáthidalás kritériumait mind a geometriai átlagarány (GMR), mind a szeroválasz különbség tekintetében; a szeroválaszt úgy határozták meg, hogy legalább 4-szeres növekedés van jelen a SARS-CoV-2 NT50-értékében a kiindulási értékhez képest (1. dóziselőtt).

A SARS-CoV-2 NT50 GMR-értéke 1 hónappal a 2. dózis után 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és a 16-25 éves fiatal felnőtteknél összehasonlítva 1,04 volt (kétoldalas 95%-os CI: 0,93-1,18). Azoknál a résztvevőknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés a 2. dózisbeadás után 1 hónapig a 2. dózisbeadás után a szeroválasz aránya a következő volt: 5-11 éves gyermekeknél 99,2% és a 16-25 éves résztvevőknél 99,2%. A szeroválasszal rendelkező résztvevők arányának különbsége a 2 korcsoport között (gyermekek – fiatal felnőttek) 0,0% volt (kétoldalas 95%-os CI: -2,0%-2,2%). Ezt az információt a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat. Az 50%-os neutralizáló titer geometriai átlagarányának összefoglalása és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása 5-11 éves gyermekeknél (3. vizsgálat) és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat) – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 2. dózis alkalmazása után 1 hónappig – immunáthidalo alcsoport – II/III. fázis – értékelhető immunogenitási populáció

		COVID-19 mRNS vakcina		5-11 éves/ 16-25 éves	
		10 mikrogramm/adag 5-11 éves N ^a =264	30 mikrogramm/adag 16-25 éves N ^a =253		
	Időpont^b	GMT^c (95%-os CI^c)	GMT^c (95%-os CI^c)	GMR^d (95%-os CI^d)	Megfelelt az immunológiai áthidaloási célnek^e (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer^f (GMT^c)	1 hónappal a 2. dózis után	1197,6 (1106,1, 1296,6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1.04 (0,93, 1,18)	I
	Időpont^b	n^g (%) (95%-os CI^h)	n^g (%) (95%-os CI^h)	Difference %ⁱ (95%-os CI^j)	Megfelelt az immunológiai áthidaloási célnek^k (I/N)
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén^f	1 hónappal a 2. dózis után	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	I

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 2. dózisbeadása utáni vérvételét követő 1 hónappig) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózisbeadásakor végzett viziten és a 2. dózisbeadása utáni vérvételét követő 1 hónappig, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózisbeadása utáni vérvételét követő 1 hónappig), és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

Megjegyzés: A szeroválaszt úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dóziselőtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szeroválasznak minősül.

- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az oltás előtt és a 2. dózisbeadása után 1 hónappal. Ezeket az értékeket a szeroválasz arányának százalékos számításánál is használt nevezők.
- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (5-11 éves kor mínusz 16-25 éves kor) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.
- A GMT-n alapuló immunológiai áthidaloást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayereken olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynek a vírus 50%-a neutralizálódik.
- n = Azon résztvevők száma, akik szeroválással rendelkeznek az NT50 alapján 1 hónappal a 2. dózis után.
- Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok eltérése százalékban kifejezve (5-11 éves kor mínusz 16-25 év).
- Kétoldalas CI, a Miettinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.

- k. A szeroválaszarányon alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválasz különbségre vonatkozóan -10,0%-nál nagyobb.

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) 401, random kiválasztott résztvevő kapott Comirnaty emlékeztető dózist. Az emlékeztető dózis hatásosságára 5-11 éves gyermekeknél az immunogenitásból következtethetünk. Az immunogenitást az NT50 alkalmazásával értékelték a referencia SARS-CoV-2 törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal mért NT50 és az emlékeztető dózis beadása előtti érték összehasonlításával végzett elemzések azt mutatják, hogy a GMT jelentős mértékben emelkedett olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis és az emlékeztető dózis után 1 hónapig. Az elemzés összefoglalása a 11. táblázatban látható.

11. táblázat. A geometriai átlag titer értékek – NT50 – összefoglalása – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel – II/III. fázis – immunogenitási csoport – 5-11 éves gyermekeknél – értékelhető immunogenitási populáció

	Mintavétel időpontja ^a		Az emlékeztető dózis után 1 hónappal / a 2. dózis után 1 hónappal
	Az emlékeztető dózis után 1 hónappal (n ^b =67)	A 2. dózis után 1 hónappal (n ^b =96)	
Módszer (assay)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay - NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén egy adott dózis esetén / mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titek (az emlékeztető dózis után 1 hónappal mínusz a 2. dózis után 1 hónappal) logaritmusa és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.

Egy 3 dózissal álló első vakcinaszorozat hatásossága és immunogenitása csecsemőknél és gyermekeknél 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig

A 3. vizsgálat (Study 3) hatásossági elemzését olyan résztvevőknél (életkor: 6 hónap – 4 év) végezték el, akik megkapták a vizsgálati készítmény mindhárom dózisát a titkosított besorolású utánkövetési időszakban (873 résztvevő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 381 résztvevő a placebo csoportban, 2:1 randomizálási arány), amikor a SARS-CoV-2 Omicron variánsa (BA.2) volt az uralkodó variáns (2022. június 17-i határideig gyűjtött adatok alapján).

A 3. dózis beadása utáni vakcina hatásossági eredmények a 6 hónap – 4 év életkori tartományban lévő résztvevőknél a 12. táblázatban láthatók.

12. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 3. dózis beadása utáni 7. naptól – titkosított besorolású utánkövetési időszak – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 3. dózis utáni 7. nap előtt – II/III. fázis, a 6 hónap – 4 év korcsoportban – értékelhető hatásossági (3 dózis) populáció

Az első COVID-19-eset megjelenése a 3. dózis beadása utáni 7. naptól, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina 3 mikrogramm/adag N^a=873 Esetek n¹^b Megfigyelési idő^c (n²^d)	Placebo N^a=381 Esetek n¹^b Megfigyelési idő^c (n²^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^e)
6 hónap – 4 év korcsoport ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
2-4 évesek	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
6-23 hónaposak	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)

Rövidítések: NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2; VE= Vakcina hatásossága.

*Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 3. dózis beadása utáni 7. nap előtt) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózis beadásakor, a 2. dózis beadása után 1 hónappal (ha alkalmazható) és a 3. dózis beadása után 1 hónappal végzett viziten, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orttampon] vizsgálattal az 1. dózis 2. dózis és 3. dózis beadásakor végzett viziten és egyik nem tervezett viziten sem a 3. dózis beadása utáni 7. nap előtt), és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

a. N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.

b. n1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.

c. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felmerülésének időtartama a 3. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

d. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

e. A VE kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

A vakcina hatásossága hasonló volt azoknál a résztvevőknél, akinél korábbi SARS-CoV-2-fertőzés igazolható volt vagy nem igazolódott, és azoknál, akinél korábbi SARS-CoV-2-fertőzés nem igazolódott.

A súlyos COVID-19-betegség feltételei (a vizsgálati tervben leírtak szerint az FDA meghatározása alapján, és gyermekekre módosítva) 12 esetben teljesültek (8 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 4 fő a placebocsoportban) a 6 hónap – 4 év korcsoportban. A 6-23 hónapos résztvevők között a súlyos COVID-19-betegség feltételei 3 esetben teljesültek (2 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 1 fő a placebocsoportban).

Immunogenitási elemzést végeztek a 3. vizsgálat (Study 3) 82 résztvevőből (6-23 hónapos) álló immunáthidáló alcsoportján és a 3. vizsgálat 143 résztvevőjénél (2-4 éves), a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 3. dózis beadása után 1 hónapig a 2022. április 29-i határideig gyűjtött adatok alapján.

A SARS-CoV-2 neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékét (NT50) hasonlították össze a 3. vizsgálat (Study 3) II/III. fázisú szakaszának immunogenitási alcsoportjának 6-23 hónapos és 2-4 éves résztvevői között a 3 dózissal álló első vakcinaszorozat után 1 hónappal és a 2. vizsgálat (Study 2) II/III. fázisú szakaszának véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjának 16-25 éves résztvevői között a 2 dózissal álló első vakcinaszorozat beadása után 1 hónappal mikroneutralizációs assay alkalmazásával a referencia törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az elsődleges immunológiai áthidáló elemzések során összehasonlították a geometriai átlag titeret (a geometriai átlagarány [GMR])

alkalmazásával) és a szeroválás (úgy definiálják, mint az 1. dózis előtti értékhez képest legalább 4-szeres emelkedés a SARS-CoV-2 NT50 értékében) arányát az értékelhető immunogenitási populációban SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jelet nem mutató résztvevőknél a 3. dózis beadása után 1 hónappal 6-23 hónapos résztvevőknél és 2-4 éves résztvevőknél, valamint a 2. dózis beadása után 1 hónapig 16-25 éves résztvevőknél. Az immunológiai áthidalás előre meghatározott feltételei teljesültek a GMR-értékre és a szeroválás különbségére vonatkozóan is mindkét korcsoportban (13. táblázat).

13. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinasorozat után 1 hónappal – immunáthidaló alcsoport a 6 hónap – 4 év korcsoportban (3. vizsgálat) a 3. dózis beadása után 1 hónappal és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat) a 2. dózis beadása után 1 hónappal – a résztvevőknél nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) a vakcinasorozat után 1 hónappal						
SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) ^e						
Életkor	N ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b) (a 3. dózis beadása után 1 hónappal)	Életkor	N ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b) (a 2. dózis beadása után 1 hónappal)	GMR ^{c,d} (95%-os CI)
2-4 évesek	143	1535,2 (1388,2, 1697,8)	16-25 évesek	170	1180,0 (1066,6, 1305,4)	2-4 évesek /16-25 évesek 1,30 (1,13, 1,50)
6-23 hónaposak	82	1406,5 (1211,3, 1633,1)	16-25 évesek	170	1180,0 (1066,6, 1305,4)	6-23 hónaposak /16-25 évesek 1,19 (1,00, 1,42)
A szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinasorozat után 1 hónappal						
SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) ^e						
Életkor	N ^a	n ^f (%) (95%-os CI ^g) (a 3. dózis beadása után 1 hónappal)	Életkor	N ^a	n ^f (%) (95%-os CI ^g) (a 2. dózis beadása után 1 hónappal)	A szeroválással rendelkezők aránybeli különbsége % ^h (95 %-os CI ^j)
2-4 évesek	141	141 (100,0) (97,4, 100,0)	16-25 évesek	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	2-4 évesek /16-25 évesek 1,2 (1,5, 4,2)
6-23 hónaposak	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	16-25 évesek	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	6-23 hónaposak /16-25 évesek 1,2 (3,4, 4,2)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték [(a 2. dózis beadása utáni vérvételt követő 1 hónapig a 2. vizsgálatban (Study 2) vagy a 3. dózis beadása utáni vérvételt követő 1 hónapig a 3. vizsgálatban (Study 3))] korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre [(azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózis beadásakor, a 3. dózis beadásakor a 3. vizsgálatban (Study 3) és a 2. dózis beadása után 1 hónappal a 2. vizsgálatban (Study 2) vagy a 3. dózis beadása után 1 hónappal a 3. vizsgálatban (Study 3), SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal az 1. dózis 2. dózis és 3. dózis beadásakor végzett viziten és egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózis beadása után 1 hónapig a

2. vizsgálatban (Study 2) vagy a 3. dózis beadása utáni vérvételt követő 1 hónapig a 3. vizsgálatban (Study 3)], és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

Megjegyzés: A szeroválaszt úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dózis előtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szeroválasznak minősül.

- a. N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott próba alapján az adott dózis/mintavételi időpont esetén a geometriai átlag titer esetén és az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott próba alapján kiinduláskor és adott dózis/mintavételi időpont esetén a szeroválaszarány alapján.
- b. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- c. A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (fiatalabb korcsoport mínusz a 16-25 éves korcsoport) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.
- d. Minden fiatalabb korcsoportban (2-4 éves, 6-23 hónapos) a geometriai átlagarányon (GMR) alapuló immunonológiai áthidalást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- e. A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayereken olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynél a vírus 50%-a neutralizálódik.
- f. n = Azon résztvevők száma, akik szeroválasszal rendelkeznek az adott próba alapján az adott dózis/mintavételi időpont esetén.
- g. Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- h. Az arányok eltérése százalékban kifejezve (fiatalabb korcsoport mínusz 16-25 év).
- i. Kétoldalas CI, a Miettinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.
- j. Minden fiatalabb korcsoportban (2-4 éves, 6-23 hónapos) szeroválaszarányon alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválasz különbségre vonatkozóan -10,0%-nál nagyobb, feltéve, hogy a GMR-en alapuló alapuló immunológiai áthidalás feltételei teljesülnek

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkező összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párzás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párzás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párzás előtől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységre, vemhességére, az embriofötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxi-butil)azanedil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
koleszterin
trometamol
trometamol-hidroklorid
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt anyagokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

2 évig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

+2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 10 hétig lehet tárolni a 2 éves lejáratú időn belül.

- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejáratú időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejáratú idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejáratú időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten veszi át, +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. Ellenőrizze, hogy a lejáratú idő a külső dobozon frissítve lett, és megfelel a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejáratú időnek, és hogy az eredeti lejáratú idő át lett húzva.

A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, +8 °C és +30 °C között.

A kiolvaszt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvaszt, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és +2 °C között tárolva 10 hétig stabil, a +2 °C és +8 °C közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Hígított készítmény

A készítmény hígítás utáni kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki +2 °C és +30 °C között, nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) injekcióhoz való oldatával történő hígítás után, ami legfeljebb 6 óras szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve ha a hígítási eljárás kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és hígítás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelese

0,4 ml koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt tartalmazó 2 ml-es átlátszó, többadagos injekciós üveg (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott gesztenyebarna lepattintható műanyag kupakkal lezárva. 10 adag injekciós üvegenként, lásd 6.6 pont.

Kiszereles: 10 db injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **gesztenyebarna műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (6 hónap – 4 éves csecsemők és gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvasztása 2 órát is igénybe

- lehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratú időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget +2 °C és +8 °C között **10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratú időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.
- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtfehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **2,2 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aszeptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 2,2 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán** belül.
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt 6 hónap – 4 éves csecsemőknek és gyermekeknek.
10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/017

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egyadagos vagy többadagos, szürke kupakos injekciós üveg. Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

Egy egyadagos injekciós üveg egy 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egy többadagos injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

30 mikrogramm raxtozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskébe ágyazva) adagonként (0,3 ml).

A raxtozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Omicron XBB.1.5).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós injekció.

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű, fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, 12 éves és idősebb személyek körében.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

12 évesek és idősebbek

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramm/adagot intramuscularisan kell beadni egyetlen 0,3 ml-es dózisban 12 éves és idősebb személyeknek a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált, 12 éves és idősebb személyek

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati kiszerelések állnak rendelkezésre 6 hónapos és idősebb csecsemők és 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb kiszerelések alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónappal fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Idősek

Dózismódosításra nincs szükség ≥ 65 éves korú, idős személyeknél.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramm/adag diszperziós injekciót intramuscularisan kell beadni (lásd 6.6 pont). Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kioldására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Egyadagos injekciós üveg

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 egyadagos injekciós üvege a vakcina 0,3 ml-es adagját tartalmazza.

- Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt.
- Semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- Több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

Többadagos injekciós üveg

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 többadagos injekciós üvege a vakcina 6, egyenként 0,3 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 6 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,3 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,3 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Omicron XBB.1.5-tel végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyeléses adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis/foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A vakcina egyéb variánsaival kapcsolatban elérhető adatok alapján a Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható terheseknél.

Szoptatás

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a vakcina szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett megfigyeléses adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 biztonságosságára a korábbi Comirnaty vakcinák biztonságossági adataiból következtethetünk.

Comirnaty 30 mikrogramm

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinát, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%) fő 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követtek a második dózis beadása után ≥ 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111, (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén ($> 80\%$), fáradtságérzés ($> 60\%$), fejfájás ($> 50\%$), izomfájdalom ($> 40\%$), hidegrázás ($> 30\%$), ízületi fájdalom ($> 20\%$), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat ($> 10\%$), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a Comirnaty második dózisának beadását követően ≥ 4 hónapig követtek.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltékhez. A 2 dózisban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén ($> 90\%$), fáradtságérzés és fejfájás ($> 70\%$), izomfájdalom és hidegrázás ($> 40\%$), ízületi fájdalom és láz ($> 20\%$).

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, illetve 301 résztvevőt követtek ≥ 6 hónapig az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén ($> 80\%$), fáradtságérzés ($> 60\%$), fejfájás ($> 40\%$), izomfájdalom ($> 30\%$), hidegrázás és ízületi fájdalom ($> 20\%$).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos,

titkosított elrendezésű utánkötési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkötési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

12 éves és idősebb résztvevők – következő emlékeztető dózisok után

A 12 éves és idősebb résztvevőknél a Comirnaty emlékeztető dózisának biztonságosságára a 18 éves és idősebb résztvevőknél a Comirnaty emlékeztető dózisával végzett vizsgálatok biztonságossági adataiból következtethetünk.

325 olyan 18 – ≤ 55 éves felnőtt, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty oltásban részesült 90-180 nappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkötési ideje legalább 1,4 hónap volt a záró dátumig (2022. március 11.) Ezeknél a résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom ($> 70\%$), a fáradtságérzés ($> 60\%$), a fejfájás ($> 40\%$), az izomfájdalom és hidegrázás ($> 20\%$), valamint az ízületi fájdalom ($> 10\%$) voltak.

A III. fázisú 4. vizsgálat (Study 4) alcsoportjában 305 olyan > 55 éves felnőtt, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty oltásban részesült 5-12 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkötési ideje legalább 1,7 hónap volt a záró dátumig (2022. május 16.). A Comirnaty emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a Comirnaty emlékeztető dózis (harmadik dózis) után tapasztaltakhoz. Az > 55 éves résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén ($> 60\%$), fáradtságérzés ($> 40\%$), fejfájás ($> 20\%$), izomfájdalom és hidegrázás ($> 10\%$).

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinaszorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

Omicron-adaptált Comirnaty

12 éves és idősebb résztvevők – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa után (negyedik dózis)

Az 5. vizsgálat (II/III. fázis) egyik alcsoportjában 107, 12–17 éves, 313, 18–55 éves és 306, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm) oltásban részesült 5,4-16,9 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkötési ideje legalább 1,5 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 12 éves és idősebb résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom ($> 60\%$), fáradtságérzés ($> 50\%$), fejfájás ($> 40\%$), izomfájdalom ($> 20\%$), hidegrázás ($> 10\%$) és ízületi fájdalom ($> 10\%$) voltak.

A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálatokban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően a 12 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatásainak táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgályaiban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően a 12 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés, pruritus, csalánkiütés ^b , angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ^h
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén
	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^g

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező csalánkiütés és angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzs számot (Lot) is, ha van.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túladagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túladagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

Omicron-adaptált Comirnaty

A 12 éves és idősebb résztvevők immunogenitása – az emlékeztető (negyedik) dózis után

Az 5. vizsgálat egyik alcsoportjában 105, 12–17 éves, 297, 18–55 éves és 286, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 2 dózissal álló elsődleges sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. A 12–17 éves résztvevőknek 75,2%-a, a 18–55 éves résztvevőknek 71,7%-a, az 56 éves és idősebb résztvevőknek 61,5%-a bizonyult SARS-CoV-2-pozitívnak a kiinduláskor.

Az Omicron BA.4-5 és a referenciatörzs elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) olyan 56 éves és idősebb résztvevők körében történő elemzése alapján, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, a 4. vizsgálat azon résztvevői alcsoportjához hasonlítva, akik emlékeztető Comirnaty-dózist (negyedik adagot) kaptak, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szuperioritást mutatott a Comirnaty-hoz képest, a geometriai átlag aránya (geometric mean ratio, GMR) alapján, és non-inferioritást a szeroválaszarányok közti különbség alapján az anti-Omicron BA.4-5 válasz tekintetében, valamint non-inferioritást a referenciatörzs elleni immunválaszban a GMR alapján (2. táblázat).

Az Omicron BA.4/BA.5 NT50 elemzése a 18–55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, az Omicron BA.4-5 elleni válasz tekintetében non-inferioritást mutatott a 18–55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest a GMR és a szeroválaszarányok közti különbség esetén egyaránt (2. táblázat).

A vizsgálatban az Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 és a referenciatörzsek elleni NT50-szintet is értékelték a vakcina beadása előtt és utána 1 hónappal azon résztvevők körében, akik emlékeztető (4.) dózist kaptak (3. táblázat).

2. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinasorozat után 1 hónappal – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 az 5. vizsgálatból és Comirnaty a 4. vizsgálat alcsoportjából – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 GMT-k (NT50) a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinasorozat- összehasonlítás
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 éves életkor/≥ 56 éves életkor	≥ 56 éves életkor Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	GMR ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^c (95%-os CI ^c)
	Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4 455,9 (3 851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8, 4 863,8)	282	938.9 (802,3, 1 098,8)	0,98 (0,83, 1,16) ^e
Referenciatörzs- NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7, 11 581,8)	-	1.38 (1,22, 1,56) ^g
A szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinasorozat után 1 hónappal								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5			4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinasorozat- összehasonlítás ≥ 56 éves életkor	
	18-55 éves életkor	56 éves és idősebb életkor	56 éves és idősebb életkor	56 éves és idősebb életkor	Comirnaty Original/Omicro n BA.4-5 18-55 éves életkor /≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty		

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^j)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS: legkisebb négyzet; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A szeroválás a kiindulási értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést jelent. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ-érték szeroválásnak minősül.

- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusára és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási neutralizáló titer (log skála) és a vakcinacsoport vagy korcsoport feltételével.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$.
- A superioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 1 .
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$ és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén mind a vakcina beadása előtti időpontban, mind pedig az adott mintavételi időpontban. Ez az érték a százalékszámítás nevezője.
- n = Az adott vizsgálatra az adott mintavételi időpontban szeropozitív résztvevők száma.
- Pontos kétoldalas CI, a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok közti különbség, százalékosan kifejezve.
- Kétoldalas CI a Miettinen és Nurminen módszer alapján a kiindulási neutralizáló titerkategória szerint rétegezve ($<$ medián, \geq medián) az aránykülönbség esetén. A kiindulási neutralizáló titerek mediánját 2 komparátor csoport összesített adatai alapján számoltuk ki.
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szeroválást adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa $> -10\%$.
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szeroválást adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa $> -5\%$.

3. táblázat. Geometriai átlag titer értékek – 5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alcsoportjai – az emlékeztető (negyedik adag) előtt és után 1 hónappal – 12 éves vagy idősebb résztvevők – fertőzésre utaló jellel vagy anélkül – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12-17 éves életkor		18-55 éves életkor		56 éves vagy idősebb életkor	
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 hónap	105	8212,8 (6807,3, 9908,7)	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4863,8)
Referenciatörzs – NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	105	6863,3 (5587,8, 8430,1)	296	4017,3 (3430,7, 4704,1)	284	3690,6 (3082,2, 4419,0)
	1 hónap	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- Protokollban meghatározott vérvételi időpontok.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusára és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.4-5-ös alvariáns).

Comirnaty 30 mikrogramm

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a a ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizálták a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban, és 2 dózis eredetileg jóváhagyott COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebo-t kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dózis vakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózis beadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot.

Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 68 fő a placebocsoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 812 fő a placebocsoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNS vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ -es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hypertonia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 18 198 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 18 325 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI) ^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripciós polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID 19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. naptól 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség magasabb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebo-kontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebo-csoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-

fertőzéssel vagy anélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknek mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (6. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebo csoportban.

6. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózis követő 7. naptól a placebokontrollos utánpótlás esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^c)
1. dózis után ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^e (21 649)	21 6,404 ^e (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztes vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 lélegzés percnként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igénye];
- Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
- Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
- Felvétel intenzív osztályra;
- Halál.

- a. n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- b. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 adag vizsgálati beavatkozást kaptak.
- e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.
- f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen

kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.

- g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont elérééhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterek analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek (n = 190) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal (n = 170).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke > 0,67 volt.

Immunogenitás 18 éves és idősebb résztvevőknél - emlékeztető dózis után

A Comirnaty emlékeztető dózisának hatásosságát a SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) elemzése alapján határozták meg a 2. vizsgálatban (Study 2). Ebben a vizsgálatban az emlékeztető dózist 5-8 hónappal (medián 7 hónap) a második dózis után alkalmazták. A 2. vizsgálatban az NT50 elemzését az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal végezték, és hasonlították össze az első sorozat után végzett elemzéssel 18 és 55 év közötti személyeknél, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre az emlékeztető dózis beadása után 1 hónapig, az összehasonlítás alapján non-inferioritás igazolódott a geometriai átlag arány (geometric mean ratio, GMR) és a szeroválaszok arányának különbsége tekintetében. A résztvevők szerológiai válaszát úgy határozták meg, hogy ≥ 4 -szeresére emelkedett az NT50 a kiindulási értékhez képest (az első sorozat előtt). Ezeket az elemzéseket a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat. SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) † (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT és szerológiai válaszarány összehasonlítása 1 hónappal az emlékeztető oltás után és 1 hónappal az első sorozat után, 18-55 éves résztvevők, akiknél nem igazolható fertőzés az emlékeztető oltás után 1 hónapig* – emlékeztető dózis értékelhető immunogenitási populáció ‡

	n	1 hónappal az emlékeztető dózis után (95%-os CI)	1 hónappal az első sorozat után (95%-os CI)	1 hónappal az emlékeztető dózis után - 1 hónappal az első sorozat után (97,5%-os CI)	Teljesült a non-inferioritás célértéke (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6, 2760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	I ^d
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%, 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%, 97,6%)	4,5% ^g (1,0%, 7,9% ^h)	I ⁱ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2; I/N = igen/nem.

† A SARS-CoV-2 NT50 értékeket a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. Az assay az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riportervírust használ, és a vírus neutralizációját Vero-sejt monolayer alkalmazásával olvassuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynél a vírus 50%-a neutralizálódik.

* Azokat a résztvevőket vontuk be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (legfeljebb 1 hónappal a Comirnaty emlékeztető dózis beadása után) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz az N-kötő antitest [szérum] negatív és a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal), és akiknél negatív volt a NAAT (orrtampon) minden előre nem tervezett viziten, legfeljebb 1 hónappal az emlékeztető dózis után.

± Minden alkalmas résztvevő, aki 2 dózis Comirnaty-t kapott az eredetileg randomizált módon, a 2. dózist pedig az előre meghatározott időablakon belül (az 1. dózis után 19-42 napon belül), megkapta a Comirnaty emlékeztető dózisát, legalább 1 érvényes és határozott immunogenitási eredménnyel rendelkezett az emlékeztető dózis után egy megfelelő időablakon belül végzett vérvételből (az emlékeztető dózis után 28-42 napon belül), és a klinikus szerint nem volt más fontos protokollbeli eltérés.

a. n = A résztvevők száma érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel mindkét mintavételi időpontot a megadott időablakban végezve.

b. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-t a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (a Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ értékre állítottuk be.

c. A GMR-eket és a kétoldalas 97,5%-os CI-t úgy számítottuk ki, hogy az assay logaritmusainak és a megfelelő CI-knek az átlagos különbségeit hatványoztuk (a Student t-eloszlás alapján).

d. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$, és a GMR pontbecslése $\geq 0,80$.

e. N = A résztvevők száma érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel az adott assay esetén a kiinduláskor, a 2. dózis után 1 hónappal és az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal a megadott időablakon belül. Ezek az értékek a százalékszámításoknál a nevezők.

f. n = A résztvevők száma, akiknél az adott assay esetén szeroválasz alakult ki az adott dózis / mintavételi idő esetén.

g. Az arányok különbsége, százalékban kifejezve (1 hónappal az emlékeztető dózis után – 1 hónappal a 2. dózis után).

h. Módosított Wald kétoldalas CI az arányok különbségének kiszámításához, százalékban kifejezve.

i. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a százalékos különbség alsó határa $> -10\%$.

A vakcina hatásossága 16 éves és idősebb személyeknél - emlékeztető dózis után

A 4. vizsgálat (Study 4) interim hatásossági elemzése, egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben körülbelül 10 000 fő – 16 éves és idősebb, korábban részt vettek a

2. vizsgálatban (Study 2) – részvételével értékelték a megerősített COVID-19 eseteket, amelyek az emlékeztető dózis után legalább 7 nappal kezdődő időszakból a záró dátumig (2021. október 5) előfordultak. A vizsgálatban az emlékeztető dózis után a medián utánkövetési idő 2,5 hónap volt. Az emlékeztető dózist 5-13 hónappal (medián 11 hónap) a második dózis után alkalmazták. Felmérték a Comirnaty emlékeztető dózisának hatásosságát az első vakcina sorozat után a placebo emlékeztető csoporthoz képest, akik csak az első vakcinaszorozat dózisait kapták.

A vakcina relatív hatásosságával kapcsolatos információk azoknál a 16 éves és idősebb résztvevőknél, akiknél korábban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot, a 8. táblázatban láthatók. A vakcina relatív hatásossága azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban észleltek vagy nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot 94,6% volt (95%-os CI: 88,5%-97,9%), hasonló ahhoz, amit azoknál a résztvevőknél tapasztaltak, akiknél korábban nem észleltek fertőzésre utaló bizonyítékot. Az elsődleges COVID-19 esetek száma az emlékeztető dózis után legalább 7 nappal kezdődő időszakból 7 elsődleges eset volt a Comirnaty csoportban és 124 elsődleges eset a placebo csoportban.

8. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése az emlékeztető dózis beadása utáni 7. naptól – 16 éves és idősebb résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül – értékelhető hatásossági populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal az emlékeztető dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
	Comirnaty N^a = 4695 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Placebo N^a = 4671 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Vakcina relatív hatásossága % (95%-os CI)^e
Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal az emlékeztető dózis beadása után	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripciós polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesítés vagy szaglásvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az emlékeztető dózis beadása előtti 7 napban) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a NAAT [orrkenet] teszttel az 1. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten az emlékeztető dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az emlékeztető dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina relatív hatásossága a Comirnaty emlékeztető csoportban a placebo csoporthoz viszonyítva (nem emlékeztető).
- A vakcina relatív hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

Immunogenitás más engedélyezett COVID-19-vakcinával végzett első oltássorozat után adott emlékeztető dózist követően

A Comirnaty emlékeztető dózisának (30 mikrogramm) hatásosságát az Amerikai Egészségügyi Intézet (National Institutes of Health, NIH) egy független vizsgálatában, egy az Egyesült Államokban végzett I/II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (NCT04889209) határozták meg olyan személyeknél, akiknél más engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis). Ebben a vizsgálatban azok a felnőttek (19-80 év), akiknél az elsődleges vakcinaszorozat Moderna 100 mikrogramm 2 adagjával (N = 51, átlagos életkor 54±17), Janssen egy adagjával (N = 53, átlagos életkor 48±14) vagy Comirnaty 30 mikrogramm 2 adagjával (N = 50, átlagos életkor 50±18) történt legalább 12 héttel a bevonás előtt, és akiknél korábban nem történt

SARS-CoV-2-fertőzés, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kaptak. A Comirnaty emlékeztető dózis után a neutralizáló antitestek titerének GMR-értéke 36-szorosára emelkedett a Janssen, 12-szeresére a Moderna és 20-szorosára a Comirnaty elsődleges dózisa után.

A Comirnaty heterológ emlékeztető adagját a CoV-BOOST vizsgálatban (EudraCT 2021-002175-19), egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, II. fázisú vizsgálatban is értékelték. A vizsgálatban egy COVID-19-vakcina harmadik emlékeztető adagját értékelték 107 felnőtt résztvevőnél (átlagos életkor 71 év, interkvartilis tartomány: 54-77 év), a résztvevőket legalább 70 nappal az AstraZeneca COVID-19-vakcina 2 adagja után randomizálták. Az AstraZeneca COVID-19-vakcina első sorozata után a pszeudovírus (vad típus), neutralizáló antitest NT50 GMR-értéke 21,6-szoros emelkedést mutatott a Comirnaty heterológ emlékeztető adagja esetén (n = 95).

55 évesnél idősebb résztvevők immunogenitása – Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után

A 4. vizsgálat (Study 4) egy alvizsgálatának (E alvizsgálat) időközi elemzése során 305 olyan 55 évnél idősebb felnőtt, aki megkapta a Comirnaty 3 dózisból álló sorozatát, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kapott (negyedik dózis) 5-12 hónappal a 3. dózis beadása után. Az immunogenitási alcsoport adatait lásd a 7. táblázatban.

18 – ≤55 éves résztvevők immunogenitása – Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után

A III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportjában (D alvizsgálat) és a III. fázisú 4. vizsgálat (Study 4) egy alcsoportjában 325 olyan 18 – ≤55 éves résztvevő, aki megkapta a Comirnaty 3 dózisból álló sorozatát, Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist kapott (negyedik dózis) 90-180 nappal a 3. dózis beadása után. Az immunogenitási alcsoport adatait lásd a 9. táblázatban.

9. táblázat. A C4591031 vizsgálat D alvizsgálatának (2. kohorsz – teljes kiterjesztett készlet) és az E alvizsgálatának (kiterjesztett kohorsz – immunogenitási alcsoport) immunogenitási adatainak összefoglalása – résztvevők, akik Comirnaty (30 mikrogramm) emlékeztető dózist (negyedik dózis) kaptak – résztvevők, akiknél nincs bizonyíték a fertőzésre az emlékeztető dózis után 1 hónappal – értékelhető immunogenitási populáció

	Dózis/ mintavétel időpontja ^a	D alvizsgálat (18 és ≤ 55 év között) Comirnaty 30 mikrogramm		E alvizsgálat (> 55 éves) Comirnaty 30 mikrogramm	
		N ^b	GMT (95%-os CI ^d)	N ^b	GMT (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/Prevax	226	315,0 (269,0, 368,9)	167	67,5 (52,9, 86,3)
	1/1 hónap	228	1063,2 (935,8, 1207,9)	163	455,8 (365,9, 567,6)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – referencia törzs – NT50 (titer)	1/Prevax	226	3999,0 (3529,5, 4531,0)	179	1389,1 (1142,1, 1689,5)
	1/1 hónap	227	12009,9 (10 744,3, 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6, 6887,4)
Szeroválasz aránya a 4. dózis után 1 hónappal		N ^c	n ^e (%) (95%-os CI ^f)	N ^c	n ^e (%) (95%-os CI ^f)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/1 hónap	226	91 (40,3%) (33,8, 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7, 65,1)

SARS-CoV-2 neutralizáló assay – referencia törzs – NT50 (titer)	1/1 hónap	225	76 (33,8%) (27,6, 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6, 56,7)
---	-----------	-----	----------------------------	-----	----------------------------

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag arány; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A Comirnaty (30 mikrogramm) 3. és 4. dózisa között eltelt medián idő 4,0 hónap a D alvizsgálat 2. kohorszában és 6,3 hónap az E alvizsgálat kiterjesztett kohorszában.

Megjegyzés: D alvizsgálat teljes kiterjesztett készlet = 2. kohorsz a sentinel csoport nélkül; E alvizsgálat immunogenitási alcsoport = 230 résztvevőből álló véletlenszerű minta minden vakcina csoportban a kiterjesztett kohorszból.

Megjegyzés: Az elemzésben azok vettek részt, akiknél nem volt igazolható szerológiai vagy virológiai módszerrel korábbi (a vizsgálati vakcina beadását követő 1 hónapos vérmintavétel előtt) SARS-CoV-2-fertőzés (azaz N-kötő antitest [szérum] vizsgálata negatív volt a vizsgálati vakcina alkalmazásakor és a vakcina beadását követő 1 hónapos viziten, negatív volt a NAAT [orrkenet] eredmény a vizsgálati oltási viziten, és a vakcina beadását követő 1 hónapos vérmintavétel előtti minden előre nem tervezett viziten), és nem szerepelt COVID-19 a kórelőzményben.

Megjegyzés: A szeroválasz a kiindulási értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést jelent (a vizsgálati vakcina alkalmazása előtt). Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ-érték szeroválasznak minősül.

- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma a vakcináció előtti időpontban és az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek logaritmusára és a megfelelő CI-k átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- n = A résztvevők száma, akiknél az adott assay esetén szeroválasz alakult ki az adott dózis / mintavételi idő esetén.
- Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkezett összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párzás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párzás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párzás előttől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységére, vemhességére, az embriófötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxi-butil)azanedil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)

2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)

koleszterin

trometamol

trometamol-hidroklorid

szacharóz

injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

18 hónapig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható az átvétel után.

Egyadagos injekciós üveg

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C-on) 30 perc alatt.

Többadagos injekciós üveg

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C-on) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

10 hétig lehet tárolni és szállítani a 18 hónapos lejárati időn belül +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten.

- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejárati időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejárati idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejárati időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten veszi át, +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. A lejárati időt a külső dobozon frissíteni kell, hogy megfeleljen a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejárati időnek, és az eredeti lejárati időt át kell húzni.

A felbontatlan injekciós üvegeket maximum 12 órán át lehet tárolni +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvadt, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és +2 °C között tárolva 10 hétig stabil, a +2 °C és +8 °C közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Felbontott injekciós üveg

A készítmény kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki +2 és +30 °C között, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontási folyamat kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatait. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és első felbontás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszérelése

Comirnaty Omicron XBB.1.5 diszperzió 2 ml-es átlátszó, injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott szürke lepattintható műanyag kupakkal lezárva.

Egy egyadagos injekciós üveg egy 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egy többadagos injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egyadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg vagy 195 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 -öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **szürke műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogramm)/adag diszperziós injekció** (12 éves és idősebb személyek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvastáshoz. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
 - Egyadagos injekciós üveg: 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag 2 óra alatt olvasztható fel.
 - Többadagos injekciós üveg: 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag 6 óra alatt olvasztható fel.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratú időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratú időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.
 - Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
 - Összekeverés után a vakcinának fehér-törtfehér diszperziónak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
 - Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg egyadagos vagy többadagos, és kövesse az alábbi kezelésre vonatkozó alkalmazandó utasításokat:
 - Egyadagos injekciós üveg
 - Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag vakcinát.
 - Semmisítse meg az injekciós üveget és annak maradék tartalmát.
 - Többadagos injekciós üveg
 - A többadagos injekciós üveg 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz.
 - Aseptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
 - Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt.
- 6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.

- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- Rögzítse a megfelelő dátumot/időt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Egyadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/018

Többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A többadagos, narancssárga kupakos injekciós üveg tartalmát fel kell hígítani a felhasználás előtt.

Egy injekciós üveg (1,3 ml) hígítás után 10, egyenként 0,2 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

10 mikrogramm raxtozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskébe ágyazva) adagonként (0,2 ml).

A raxtozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Omicron XBB.1.5).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz (steril koncentrátum).

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, 5-11 éves gyermekek körében.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt 10 mikrogramm/adag dózisban, intramuscularisan kell beadni hígítás után egyetlen 0,2 ml-es dózisban 5–11 éves gyermekeknek a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Omicron XBB.1.5 készítményt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált, 5 éves és idősebb személyek

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisek is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag kizárólag 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél alkalmazható.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati kiszerezések állnak rendelkezésre 6 hónap – 4 éves (azaz 6 hónapnál idősebb, de 5 évesnél fiatalabb) csecsemők és gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónapnál fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt intramuscularisan kell beadni hígítás után (lásd 6.6 pont).

Hígítás után a Comirnaty Omicron XBB.1.5 injekciós üvege a vakcina 10, egyenként 0,2 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 10 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 10 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,2 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,2 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kiolvasztására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Omicron XBB.1.5-tel végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyeléses adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis/foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A vakcina egyéb variánsaival kapcsolatban elérhető adatok alapján a Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható terheseknél.

Szoptatás

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a vakcina szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett megfigyeléses adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 biztonságosságára a korábbi Comirnaty vakcinák biztonságossági adataiból következtethetünk.

Comirnaty

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – 2 dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) összesen 3109 gyermek (5-11 évesek) kapott legalább 1 dózis eredetileg jóváhagyott Comirnaty 10 mikrogramm/adag vakcinát, és összesen 1538 gyermek (5-11 évesek) kapott placebót. A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzésekor – amelyet a 2022. május 20-i határideig

gyűjtött adatokkal végeztek – 2206 gyermeket (1481 fő a Comirnaty 10 mikrogramm-csoportban és 725 fő a placebocsoportban) követték a Comirnaty 10 mikrogramm második dózisának beadását követően legalább 4 hónapig a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban. A 3. vizsgálat biztonságossági értékelése folyamatban van.

A Comirnaty átfogó biztonságossági profilja az 5-11 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. Azon 5-11 éves gyermekek körében, akik 2 dózist kaptak, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 30%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (\geq 20%), izomfájdalom, hidegrázás és hasmenés (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy alvizsgálatában összesen 401 gyermek (5-11 évesek) kapott Comirnaty 10 mikrogramm emlékeztető dózist az első sorozat befejezése után legalább 5 hónappal (5-9 hónap). A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzéseit a 2022. március 22-i határideig gyűjtött adatokkal végezték (átlagos utánkövetési idő 1,3 hónap volt).

Az emlékeztető dózis átfogó biztonságossági profilja hasonló volt az első vakcinaszorozat után megfigyeltekhez. Az 5-11 éves gyermekek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 70%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 30%), izomfájdalom, hidegrázás, az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (> 10%).

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a második dózis beadását követően \geq 4 hónapig követték.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 éves serdülők körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. A 2 adagban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő –16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty 30 mikrogramm-ot, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%), 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követték a második dózis beadása után \geq 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111 (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 50%), izomfájdalom (>40%), hidegrázás (> 30%), ízületi fájdalom (> 20%), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (> 10%), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktoгенitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiindulásakor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1-8,5 hónap) volt, és 301 résztvevőt ≥ 6 hónapig követtek az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén ($> 80\%$), fáradtságérzés ($> 60\%$), fejfájás ($> 40\%$), izomfájdalom ($> 30\%$), hidegrázás és ízületi fájdalom ($> 20\%$).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinasorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

Omicron-adaptált Comirnaty

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat (III. fázis) alcsoportjában 113, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm) oltásban részesült 2,6-8,5 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,6 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. Az 5-11 éves résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom ($> 60\%$), fáradtságérzés ($> 40\%$), fejfájás ($> 20\%$) és izomfájdalom ($> 10\%$) voltak.

12 éves és idősebb résztvevők – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa után (negyedik dózis)

Az 5. vizsgálat (II/III. fázis) egyik alcsoportjában 107, 12-17 éves, 313, 18-55 éves és 306, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm) oltásban részesült 5,4-16,9 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,5 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 12 éves és idősebb résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 20%), hidegrázás (> 10%) és ízületi fájdalom (> 10%) voltak.

A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálatokban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően az 5 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatásainak táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálataiban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően az 5 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkkiütés, pruritus, csalánkiütés ^b , angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ⁱ
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén

	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén ^h
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^e

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező csalánkiütés és angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- 5-11 éves gyermekeknél gyakrabban (nagyon gyakori) alakult ki bőrpír a beadás helyén.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzszzámot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

Omicron-adaptált Comirnaty

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – az emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egyik alcsoportjának elemzésekor 103, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 2 dózisból álló elsődleges sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. Az eredmények közé tartoznak az 5-11 éves résztvevők komparátor alcsoportjának immunogenitási adatai is a 3. vizsgálatból, akik 3 Comirnaty-dózist kaptak. Azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy negyedik Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist kaptak, és azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy harmadik Comirnaty-dózist kaptak, 57,3%, illetve 58,4% lett SARS-CoV-2-pozitív kiinduláskor.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után 1 hónappal kapott immunválasz tekintetében általában hasonló Omicron BA.4/BA.5-specifikus neutralizáló titereket váltott ki a 3 dózis Comirnaty-t kapó komparátor csoporthoz képest. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 továbbá hasonló referenciatörzs-specifikus titereket váltott ki a komparátorcsoport titereihez képest.

A vakcina immunogenitási eredményei a 2. táblázatban szerepelnek az emlékeztető dózis után 5-11 éves résztvevők körében.

2. táblázat. 6. vizsgálat – Geometriai átlag arány és geometriai átlag titerok – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt fertőzésre utaló jel – 5-11 éves életkor – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Vakcinacsoport (kijelölés/randomizálás szerint)				
		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramm 4. dózis és 1 hónappal a 4. dózis után		3. vizsgálat Comirnaty 10 mikrogramm 3. dózis és 1 hónappal a 3. dózis után		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramm
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^e)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 hónap	102	2 189,9 (1742,8, 2751,7)	113	1 393,6 (1175,8, 1651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenciatörzs - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	2 904,0 (2372,6, 3554,5)	113	1 323,1 (1055,7, 1658,2)	-
	1 hónap	102	8245,9 (7108,9, 9564,9)	113	7235,1 (6331,5, 8267,8)	-

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS = legkisebb négyzet; N-kötés= SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- A vérvétel protokollban megadott időpontjai.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma egy konkrét assay esetén az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerok átlagos logaritmusának és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -re állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas CI-eket az assay LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált vizsgálati eredmények elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási logaritmikusan transzformált neutralizáló titerok, a kiindulási fertőzési státusz és a vakcinacsoport, mint együttes változók feltételével.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).

A 12 éves és idősebb résztvevők immunogenitása – az emlékeztető (negyedik) dózis után

Az 5. vizsgálat egyik alcsoportjában 105, 12-17 éves, 297, 18-55 éves és 286, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 2 dózissal álló első sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. A 12–17 éves résztvevőknek 75,2%-a, a 18–55 éves résztvevőknek 71,7%-a, az 56 éves és idősebb résztvevőknek 61,5%-a bizonyult SARS-CoV-2-pozitívnak a kiinduláskor.

Az Omicron BA.4-5 és a referenciatörzs elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) olyan 56 éves és idősebb résztvevők körében történő elemzése alapján, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, a 4. vizsgálat azon résztvevői alcsoportjához hasonlóan, akik emlékeztető Comirnaty-dózist (negyedik adagot) kaptak, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szuperioritást mutatott a Comirnaty-hoz képest, a geometriai átlag aránya (geometric mean ratio, GMR) alapján, és non-inferioritást a szeroválaszarányok közti különbség alapján az anti-Omicron BA.4-5 válasz tekintetében, valamint non-inferioritást a referenciatörzs elleni immunválaszban a GMR alapján (3. táblázat).

Az Omicron BA.4/BA.5 NT50 elemzése a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, az Omicron BA.4-5 elleni válasz tekintetében non-inferioritást mutatott a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest a GMR és a szeroválaszarányok közti különbség esetén egyaránt (3. táblázat).

A vizsgálatban az Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 és a referenciatörzsek elleni NT50-szintet is értékelték a vakcina beadása előtt és utána 1 hónappal azon résztvevők körében, akik emlékeztető (4.) dózist kaptak (4. táblázat).

3. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinasorozat után 1 hónappal – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 az 5. vizsgálatból és Comirnaty a 4. vizsgálat alcsoportjából – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 GMT-k (NT50) a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinacsoport- összehasonlítás
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 éves életkor/≥ 56 éves életkor	≥ 56 éves életkor Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	GMR ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4863,8)	282	938,9 (802,3, 1098,8)	0,98 (0,83, 1,16) ^e	2,91 (2,45, 3,44) ^f
Referenciatörzs- NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) ^g
A szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinacsoport- összehasonlítás ≥ 56 éves életkor
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/Omicro n BA.4-5 18-55 éves életkor /≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^j)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS = legkisebb négyzet; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A szeroválasz a kiindulási értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést jelent. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ-érték szeroválasznak minősül.

- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusával és a megfelelő CI-hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.

- c. A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási neutralizáló titer (log skála) és a vakcinacsoport vagy korcsoport feltételével.
- d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).
- e. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 0,67.
- f. A szuperioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 1.
- g. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 0,67 és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- h. N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén mind a vakcina beadása előtti időpontban, mind pedig az adott mintavételi időpontban. Ez az érték a százalékszámítás nevezője.
- i. n = Az adott vizsgálatra az adott mintavételi időpontban szeropozitív résztvevők száma.
- j. Pontos kétoldalas CI, a Clopper és Pearson módszer alapján.
- k. Az arányok közti különbség, százalékosan kifejezve.
- l. Kétoldalas CI a Miettinen és Nurminen módszer alapján a kiindulási neutralizáló titerkategória szerint rétegezve (< medián, \geq medián) az aránykülönbség esetén. A kiindulási neutralizáló titerek mediánját 2 komparátor csoport összesített adatai alapján számoltuk ki.
- m. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szerovlaszt adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa > -10%.
- n. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szerovlaszt adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa > -5%.

4. táblázat. Geometriai átlag titer értékek – 5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alcsoportjai – az emlékeztető (negyedik adag) előtt és után 1 hónappal – 12 éves vagy idősebb résztvevők – fertőzésre utaló jellel vagy anélkül – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12-17 éves életkor		18-55 éves életkor		56 éves vagy idősebb életkor	
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95%-os CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95%-os CI) ^c
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 hónap	105	8212,8 (6807,3, 9908,7)	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4 158,1 (3554,8, 4 863,8)
Referenciatörzs – NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	105	6863,3 (5587,8, 8430,1)	296	4017,3 (3430,7, 4704,1)	284	3 690,6 (3082,2, 4419,0)
	1 hónap	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- a. Protokollban meghatározott vérvételi időpontok.
- b. n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusával és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.
- d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).

Comirnaty

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint

zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a a ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizálták a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket bevásztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban és 2 dózis eredetileg jóváhagyott COVID-19 mRNA vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dóziszvakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNA vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNA vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNA vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebo csoportban) tartozott, akiknél a második dózisbeadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNA vakcina csoportban, és 68 fő a placebo csoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNA vakcina csoportban és 812 fő a placebo csoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNA vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebo csoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, ≥ 30 kg/m²-es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hipertónia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNA Vakcina N^a = 18 198 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1	14	92,9

	0,406 (3074)	0,406 (3095)	(53,1, 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz lánreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyében a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multipllicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID-19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség magasabb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebokontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n1 ^b Megfigyelési idő ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n1 ^b Megfigyelési idő ^c (n2 ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz lánreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb

légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérzésvesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden részvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebo csoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy a nélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknél mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (7. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebo csoportban.

7. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózist követő 7. naptól a placebokontrollos utánkövetés esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)^c
1. dózis után 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérzésvesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségekre utalnak (légzésszám ≥ 30 légzés percenként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);

- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igénye];
 - Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás <90 Hgmm, diasztolés vérnyomás <60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
 - Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
 - Felvétel intenzív osztályra;
 - Halál.
- a. n_1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
 - b. n_2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
 - c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
 - d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 dózis vizsgálati beavatkozást kaptak.
 - e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.
 - f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.
 - g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebo-kontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterek analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek ($n = 190$) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal ($n = 170$).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke $> 0,67$ volt.

Hatásosság és immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél -2 dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy I/II/III. fázisú vizsgálat, amely egy nyílt elrendezésű dóziskereső fázisból (I. fázis) és egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, placebóként fiziológiás sóoldatot alkalmazó placebokontrollos, megfigyelő szempontjából titkosított elrendezésű hatásossági részből (II/III. fázis) áll, amelybe 5-11 éves résztvevőket vontak be. A randomizált oltottak többsége (94,4%) a második dózist az 1. dózis beadása után 19-23 nappal kapta.

A vakcina kezdeti hatásossági eredményeket olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, a 8. táblázat mutatja be. Sem a vakcinacsoportban, sem a placebocsoportban nem figyeltek meg COVID 19-eseteket azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban fennállt a SARS-CoV-2-fertőzés.

8. táblázat. A vakcina hatékonysága – A COVID-19 első előfordulása a 2. dózist követő 7. naptól: nincs fertőzésre utaló jel a 2. dózist követő 7. napot megelőzően – II/III. fázis: 5-11 éves gyermekek értékelhető hatékonysági populációja

A COVID-19 első előfordulása a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 5-11 éves gyermekeknél, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
	COVID-19 mRNS Vakcina 10 mikrogramm/dózis N^a=1305 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)
5-11 éves gyermekek	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7, 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7 napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyében a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

Előre meghatározott hipotézisen alapuló hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID 19 esetekkel, amelyek a titkosított elrendezésű, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 3. vizsgálat hatásossági elemzésében 5-11 éves gyermekeknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 2703 fő közül 10 fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1348 fő közül 42-en fertőződtek meg. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 88,2% (95% os CI: 76,2-94,7) volt abban az időszakban, amikor a delta-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 3018 fő körében 12 esetről, a placebót kapott 1511 fő körében pedig 42 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben 85,7% (95% os CI: 72,4-93,2).

A 3. vizsgálatban a SARS-CoV-2 50%-os neutralizáló titerének (NT50) elemzése 1 hónappal a 2. dózis után a résztvevők véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjában hatékonyságot mutatott ki az

immunválaszok immunáthidalásával (immunobridging), összehasonlítva az 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb és 12 évesnél fiatalabb) gyermekeket a 3. vizsgálat II/III. fázisában a 16-25 éves résztvevőkkel a 2. vizsgálat II/III. fázisában, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis után 1 hónapig, teljesíti az előre meghatározott immunáthidalás kritériumait mind a geometriai átlagarány (GMR), mind a szeroválás különbség tekintetében; a szeroválást úgy határozták meg, hogy legalább 4-szeres növekedés van jelen a SARS-CoV-2 NT50-értékében a kiindulási értékhez képest (1. dózis előtt).

A SARS-CoV-2 NT50 GMR-értéke 1 hónappal a 2. dózis után 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és a 16-25 éves fiatal felnőtteknél összehasonlítva 1,04 volt (kétoldalas 95%-os CI: 0,93-1,18). Azoknál a résztvevőknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés a 2. dózisbeadása után 1 hónapig a 2. dózisbeadása után a szeroválás aránya a következő volt: 5-11 éves gyermekeknél 99,2% és a 16-25 éves résztvevőknél 99,2%. A szeroválással rendelkező résztvevők arányának különbsége a 2 korcsoport között (gyermekek – fiatal felnőttek) 0,0% volt (kétoldalas 95%-os CI: -2,0%-2,2%). Ezt az információt a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat. Az 50%-os neutralizáló titer geometriai átlagarányának összefoglalása és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása 5-11 éves gyermekeknél (3. vizsgálat) és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat) – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 2. dózis alkalmazása után 1 hónapig – immunáthidaló alcsoport – II/III. fázis – értékelhető immunogenitási populáció

		COVID-19 mRNS vakcina		5-11 éves/ 16-25 éves	
		10 mikrogramm/adag 5-11 éves N ^a =264	30 mikrogramm/adag 16-25 éves N ^a =253		
	Időpont ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)	Megfelelt az immunológiai áthidalási célnek ^e (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer^f (GMT^c)	1 hónappal a 2. dózis után	1197,6 (1106,1, 1296,6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1.04 (0,93, 1,18)	I
	Időpont ^b	n ^g (%) (95%-os CI ^h)	n ^g (%) (95%-os CI ^h)	Difference % ⁱ (95%-os CI ^j)	Megfelelt az immunológiai áthidalási célnek ^k (I/N)
Szeroválás aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén^f	1 hónappal a 2. dózis után	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	I

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózisbeadásakor végzett viziten és a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig), és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

Megjegyzés: A szeroválást úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dóziselőtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szeroválásnak minősül.

- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az oltás előtt és a 2. dózisbeadása után 1 hónappal. Ezeket az értékeket a szeroválás arányának százalékos számításánál is használt nevezők.
- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (5-11 éves kor mínusz 16-25 éves kor) logaritmusára és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.
- A GMT-n alapuló immunológiai áthidalást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayereken olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelyenél a vírus 50%-a neutralizálódik.
- n = Azon résztvevők száma, akik szeroválással rendelkeznek az NT50 alapján 1 hónappal a 2. dózis után.
- Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok eltérése százalékban kifejezve (5-11 éves kor mínusz 16-25 év).
- Kétoldalas CI, a Miettinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.
- A szeroválásarányon alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválás különbségére vonatkozóan -10,0%-nál nagyobb.

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) 401, random kiválasztott résztvevő kapott Comirnaty emlékeztető dózist. Az emlékeztető dózis hatásosságára 5-11 éves gyermekeknél az immunogenitásból következtethetünk. Az immunogenitást az NT50 alkalmazásával értékelték a referencia SARS-CoV-2 törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal mért NT50 és az emlékeztető dózis beadása előtti érték összehasonlításával végzett elemzések azt mutatják, hogy a GMT jelentős mértékben emelkedett olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis és az emlékeztető dózis után 1 hónapig. Az elemzés összefoglalása a 10. táblázatban látható.

10. táblázat. A geometriai átlag titer értékek – NT50 – összefoglalása – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel – II/III. fázis – immunogenitási csoport – 5-11 éves gyermekeknél – értékelhető immunogenitási populáció

	Mintavétel időpontja ^a		Az emlékeztető dózis után 1 hónappal / a 2. dózis után 1 hónappal
	Az emlékeztető dózis után 1 hónappal ($n^b=67$)	A 2. dózis után 1 hónappal ($n^b=96$)	
Módszer (assay)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay - NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén egy adott dózis esetén / mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (az emlékeztető dózis után 1 hónappal mínusz a 2. dózis után 1 hónappal) logaritmusára és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkezett összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párnás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párnás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párnás előttől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységére, vemhességére, az embriófötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)

2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)

koleszterin

trometamol

trometamol-hidroklorid

szacharóz

injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt anyagokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

18 hónapig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 4 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

+2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 10 hétig lehet tárolni a 18 hónapos lejárati időn belül.

- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejárati időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejárati idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejárati időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten veszi át, +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. Ellenőrizze, hogy a lejárati idő a külső dobozon frissítve lett, és megfelel a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejárati időnek, és hogy az eredeti lejárati idő át lett húzva.

A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, +8 °C és +30 °C között.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvadt, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és +2 °C között tárolva 10 hétig stabil, a +2 °C és +8 °C közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Hígított készítmény

A készítmény hígítás utáni kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki +2 °C és +30 °C között, nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) injekcióhoz való oldatával történő hígítás után, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítási eljárás kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és hígítás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,3 ml koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt tartalmazó 2 ml-es átlátszó, többadagos injekciós üveg (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott narancssárga lepattintható műanyag kupakkal lezárva. 10 adag injekciós üvegenként, lásd 6.6 pont.

Kiszerelés: 10 db injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról, hogy az injekciós üvegen narancssárga műanyag kupak található, és a termék neve Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz (5-11 éves gyermekek).**
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 4 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratú időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget +2 °C és +8 °C között **10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratú időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.
- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtfehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **1,3 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aseptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 1,3 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy

- elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
 - **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán** belül.
 - Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt az 5-11 éves gyermek részére. 10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/021

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag diszperziós injekció
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egyadagos vagy többadagos, kék kupakos injekciós üveg. Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

Egy egyadagos injekciós üveg egy 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egy többadagos injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

10 mikrogramm raxtozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskébe ágyazva) adagonként (0,3 ml).

A raxtozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Omicron XBB.1.5).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós injekció.

A vakcina átlátszó vagy enyhén opálos színű, fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag diszperziós injekció aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére 5-11 éves gyermekek körében.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag diszperziós injekciót intramuscularisan kell beadni egyetlen 0,3 ml-es dózisban 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Omicron XBB.1.5 készítményt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált, 5 éves és idősebb személyek

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag kizárólag 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél alkalmazható.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati kiszerezések állnak rendelkezésre 6 hónap – 4 éves (azaz 6 hónagnál idősebb, de 5 évesnél fiatalabb) csecsemők és gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónagnál fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag diszperziós injekciót intramuscularisan kell beadni (lásd 6.6 pont). Felhasználás előtt ne hígítsa fel.

A preferált beadási hely a felkar deltaizma.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kioldására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Egyadagos injekciós üveg

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 egyadagos injekciós üvege a vakcina 0,3 ml-es adagját tartalmazza.

- Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt.
- Semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- Több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

Többadagos injekciós üveg

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 többadagos injekciós üvege a vakcina 6, egyenként 0,3 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 6 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,3 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,3 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Omicron XBB.1.5-tel végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű megfigyeléses adata nem mutatott növekedést a nemkívánatos terhességi kimenetelt illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vonatkozóan egyelőre kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat terhesség, embrionalis/foetalis fejlődés, szülés vagy postnatalis fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A vakcina egyéb variánsaival kapcsolatban elérhető adatok alapján a Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható terheseknél.

Szoptatás

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok.

Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás, mivel a vakcina szisztémás expozíciója a szoptató anya szervezetében elhanyagolható mértékű. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett megfigyeléses adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható szoptató anyáknál.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A Comirnaty Comirnaty Omicron XBB.1.5 biztonságosságára a korábbi Comirnaty vakcinák biztonságossági adataiból következtethetünk.

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – 2 dózis után

A 3. vizsgálatban összesen 3109 gyermek (5-11 évesek) kapott legalább 1 dózis eredetileg jóváhagyott Comirnaty 10 mikrogramm vakcinát, és összesen 1538 gyermek (5-11 évesek) kapott placebót. A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzésekor – amelyet a 2022. május 20-i határideig gyűjtött adatokkal végeztek – 2206 gyermeket (1481 fő a Comirnaty 10 mikrogramm-csoportban és 725 fő a placebocsoportban) követtek a Comirnaty 10 mikrogramm második dózisának beadását követően legalább 4 hónapig a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban. A 3. vizsgálat biztonságossági értékelése folyamatban van.

A Comirnaty átfogó biztonságossági profilja az 5-11 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. Azon 5-11 éves gyermekek körében, akik 2 dózist kaptak, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 30%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (\geq 20%), izomfájdalom, hidegrázás és hasmenés (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálat egy alvizsgálatában összesen 401 gyermek (5-11 évesek) kapott Comirnaty 10 mikrogramm emlékeztető dózist az első sorozat befejezése után legalább 5 hónappal (5-9 hónap). A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzéseit a 2022. március 22-i határideig gyűjtött adatokkal végezték (medián utánkövetési idő 1,3 hónap volt).

Az emlékeztető dózis átfogó biztonságossági profilja hasonló volt az első vakcinaszorozat után megfigyeltekhez. Az 5-11 éves gyermekek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 70%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 30%), izomfájdalom, hidegrázás, az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (> 10%).

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a második dózis beadását követően \geq 4 hónapig követtek.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 éves serdülők körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. A 2 adagban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő –16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty 30 mikrogramm-ot, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%) fő 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követtek a második dózis beadása után \geq 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111, (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen

10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 50%), izomfájdalom (>40%), hidegrázás (> 30%), ízületi fájdalom (> 20%), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat (> 10%), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, és 301 résztvevőt követtek ≥ 6 hónapig az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 60%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 30%), hidegrázás és ízületi fájdalom (> 20%).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinasorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett.

Omicron-adaptált Comirnaty

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat (III. fázis) alcsoportjában 113, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm) oltásban részesült 2,6-8,5 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,6 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. Az 5-11 éves résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 20%) és izomfájdalom (> 10%) voltak.

12 éves és idősebb résztvevők – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa után (negyedik dózis)

Az 5. vizsgálat (II/III. fázis) egyik alcsoportjában 107, 12-17 éves, 313, 18-55 éves és 306, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm) oltásban részesült 5,4-16,9 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,5 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 12 éves és idősebb résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 20%), hidegrázás (> 10%) és ízületi fájdalom (> 10%) voltak.

A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálatokban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően az 5 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatásainak táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálataiban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően az 5 éves és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatásai

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés, pruritus, csalánkiütés ^b , angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ⁱ

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén
	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén ^h
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^e

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező csalánkiütés és angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- 5-11 éves gyermekeknél gyakrabban (nagyon gyakori) alakult ki bőrpír a beadás helyén.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzs számot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

Omicron-adaptált Comirnaty

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – az emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egyik alcsoportjának elemzésekor 103, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 2 dózissal álló elsődleges sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. Az eredmények közé tartoznak az 5-11 éves résztvevők komparátor alcsoportjának immunogenitási adatai is a 3. vizsgálatból, akik 3 Comirnaty-dózist kaptak. Azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy negyedik Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist kaptak, és azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy harmadik Comirnaty-dózist kaptak, 57,3%, illetve 58,4% lett SARS-CoV-2-pozitív kiinduláskor.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után 1 hónappal kapott immunválasz tekintetében általában hasonló Omicron BA.4/BA.5-specifikus neutralizáló titereket váltott ki a 3 dózis Comirnaty-t kapó komparátor csoporthoz képest. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 továbbá hasonló referenciatörzs-specifikus titereket váltott ki a komparátorcsoport titereihez képest.

A vakcina immunogenitási eredményei a 2. táblázatban szerepelnek az emlékeztető dózis után 5-11 éves résztvevők körében.

2. táblázat. 6. vizsgálat – Geometriai átlag arány és geometriai átlag titerok – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt fertőzésre utaló jel – 5-11 éves életkor – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Vakcinacsoport (kijelölés/randomizálás szerint)				
		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramm 4. dózis és 1 hónappal a 4. dózis után		3. vizsgálat Comirnaty 10 mikrogramm 3. dózis és 1 hónappal a 3. dózis után		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramm
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 hónap	102	2 189,9 (1742,8, 2751,7)	113	1 393,6 (1175,8, 1651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenciatörzs - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	2 904,0 (2372,6, 3554,5)	113	1 323,1 (1055,7, 1658,2)	-
	1 hónap	102	8245,9 (7108,9, 9564,9)	113	7235,1 (6331,5, 8267,8)	-

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS = legkisebb négyzet; N-kötés= SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- A vérvétel protokollban megadott időpontjai.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma egy konkrét assay esetén az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerok átlagos logaritmusának és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -re állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas CI-eket az assay LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált vizsgálati eredmények elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási logaritmikusan transzformált neutralizáló titerok, a kiindulási fertőzési státusz és a vakcinacsoport, mint együttes változók feltételével.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).

A 12 éves és idősebb résztvevők immunogenitása – az emlékeztető (negyedik) dózis után

Az 5. vizsgálat egyik alcsoportjában 105, 12-17 éves, 297, 18-55 éves és 286, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 2 dózishoz álló első sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. A 12–17 éves résztvevőknek 75,2%-a, a 18–55 éves résztvevőknek 71,7%-a, az 56 éves és idősebb résztvevőknek 61,5%-a bizonyult SARS-CoV-2-pozitívnak a kiinduláskor.

Az Omicron BA.4-5 és a referenciatörzs elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) olyan 56 éves és idősebb résztvevők körében történő elemzése alapján, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, a 4. vizsgálat azon résztvevői alcsoportjához hasonlítva, akik emlékeztető Comirnaty-dózist (negyedik adagot) kaptak, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szuperioritást mutatott a Comirnaty-hoz képest, a geometriai átlag aránya (geometric mean ratio, GMR) alapján, és non-inferioritást a szeroválaszarányok közti különbség alapján az anti-Omicron BA.4-5 válasz tekintetében, valamint non-inferioritást a referenciatörzs elleni immunválaszban a GMR alapján (3. táblázat).

Az Omicron BA.4/BA.5 NT50 elemzése a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, az Omicron BA.4-5 elleni válasz tekintetében non-inferioritást mutatott a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest a GMR és a szeroválaszarányok közti különbség esetén egyaránt (3. táblázat).

A vizsgálatban az Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 és a referenciatörzsek elleni NT50-szintet is értékelték a vakcina beadása előtt és utána 1 hónappal azon résztvevők körében, akik emlékeztető (4.) dózist kaptak (4. táblázat).

3. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinasorozat után 1 hónappal – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 az 5. vizsgálatból és Comirnaty a 4. vizsgálat alcsoportjából – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 GMT-k (NT50) a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinacsoport- összehasonlítás
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 éves életkor/≥ 56 éves életkor	≥ 56 éves életkor Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	GMR ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4863,8)	282	938,9 (802,3, 1098,8)	0,98 (0,83, 1,16) ^e	2,91 (2,45, 3,44) ^f
Referenciatörzs- NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7, 11 581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) ^g
A szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinacsoport- összehasonlítás ≥ 56 éves életkor
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/Omicro n BA.4-5 18-55 éves életkor /≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^j)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS = legkisebb négyzet; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A szeroválasz a kiindulási értékhez képest ≥ 4-szeres emelkedést jelent. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni ≥ 4 × LLOQ-érték szeroválasznak minősül.

- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusával és a megfelelő CI-hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket 0,5 × LLOQ-re állítottuk.

- c. A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási neutralizáló titer (log skála) és a vakcinacsoport vagy korcsoport feltételével.
- d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).
- e. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 0,67.
- f. A szuperioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 1.
- g. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 0,67 és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- h. N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén mind a vakcina beadása előtti időpontban, mind pedig az adott mintavételi időpontban. Ez az érték a százalékszámítás nevezője.
- i. n = Az adott vizsgálatra az adott mintavételi időpontban szeropozitív résztvevők száma.
- j. Pontos kétoldalas CI, a Clopper és Pearson módszer alapján.
- k. Az arányok közti különbség, százalékosan kifejezve.
- l. Kétoldalas CI a Miettinen és Nurminen módszer alapján a kiindulási neutralizáló titerkategória szerint rétegezve (< medián, \geq medián) az aránykülönbség esetén. A kiindulási neutralizáló titerek mediánját 2 komparátor csoport összesített adatai alapján számoltuk ki.
- m. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szerovlaszt adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa > -10%.
- n. A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szerovlaszt adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa > -5%.

4. táblázat. Geometriai átlag titer értékek – 5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alcsoportjai – az emlékeztető (negyedik adag) előtt és után 1 hónappal – 12 éves vagy idősebb résztvevők – fertőzésre utaló jellel vagy anélkül – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12-17 éves életkor		18-55 éves életkor		56 éves vagy idősebb életkor	
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 hónap	105	8212,8 (6807,3, 9908,7)	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4 158,1 (3554,8, 4 863,8)
Referenciatörzs – NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	105	6863,3 (5587,8, 8430,1)	296	4017,3 (3430,7, 4704,1)	284	3 690,6 (3082,2, 4419,0)
	1 hónap	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- a. Protokollban meghatározott vérvételi időpontok.
- b. n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusá és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.
- d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.4-5-ös alvariáns).

Comirnaty

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási

és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a a ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunokompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizálták a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban, és 2 dózis eredetileg jóváhagyott COVID-19 mRNA vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dózis vakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNA vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNA vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNA vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózis beadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNA vakcina csoportban, és 68 fő a placebocsoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNA vakcina csoportban és 812 fő a placebocsoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNA vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, ≥ 30 kg/m²-es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hipertónia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNA Vakcina N^a = 18 198 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Esetek n^{1b} Megfigyelési idő^c (n^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)

65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs tesztel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem betütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID 19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség nagyobb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebokontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n1 ^b Megfigyelési idő ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n1 ^b Megfigyelési idő ^c (n2 ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérzésvesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

- * Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.
- a. N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- b. n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- c. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- d. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- e. A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- f. Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebocsoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy anélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az al csoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknek mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (7. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebocsoportban.

7. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózist követő 7. naptól a placebokontrollos utánkövetés esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^e)
1. dózis után ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérzésvesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 légzés percenként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
 - Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igényel];
 - Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
 - Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
 - Felvétel intenzív osztályra;
 - Halál.
- a. n_1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
 - b. n_2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
 - c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
 - d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 adag vizsgálati beavatkozást kaptak.
 - e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.
 - f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.
 - g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követés medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterek analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek ($n = 190$) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal ($n = 170$).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás

feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke > 0,67 volt.

Hatásosság és immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél -2 dózis után

A 3. vizsgálat egy I/II/III. fázisú vizsgálat, amely egy nyílt elrendezésű dóziskereső fázisból (I. fázis) és egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, placebóként fiziológiás sóoldatot alkalmazó placebokontrollos, megfigyelő szempontjából titkosított elrendezésű hatásossági részből (II/III. fázis) áll, amelybe 5-11 éves résztvevőket vontak be. A randomizált oltottak többsége (94,4%) a második dózist az 1. dózis beadása után 19-23 nappal kapta.

A vakcina kezdeti hatásossági eredményeket olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, a 8. táblázat mutatja be. Sem a vakcinacsoportban, sem a placebocsoportban nem figyeltek meg COVID 19-eseteket azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban fennállt a SARS-CoV-2-fertőzés.

8. táblázat. A vakcina hatékonysága – A COVID-19 első előfordulása a 2. dózist követő 7. naptól: nincs fertőzésre utaló jel a 2. dózist követő 7. napot megelőzően – II/III. fázis: 5-11 éves gyermekek értékelhető hatékonysági populációja

A COVID-19 első előfordulása a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 5-11 éves gyermekeknél, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
	COVID-19 mRNS Vakcina 10 mikrogramm/dózis N^a=1305 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Esetek n¹^b Megfigyelés ideje^c (n²^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)
5-11 éves gyermekek	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7, 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7 napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

Előre meghatározott hipotézisen alapuló hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID 19 esetekkel, amelyek a titkosított elrendezésű, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 3. vizsgálat hatásossági elemzésében 5-11 éves gyermekeknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 2703 fő közül 10 fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1348 fő közül 42-en fertőződtek meg. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 88,2% (95% os CI: 76,2-94,7) volt abban az időszakban, amikor a delta-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 3018 fő körében 12 esetről, a placebót kapott 1511 fő körében pedig 42 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben 85,7% (95% os CI: 72,4-93,2).

A 3. vizsgálatban a SARS-CoV-2 50%-os neutralizáló titerének (NT50) elemzése 1 hónappal a 2. dózis után a résztvevők véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjában hatékonyságot mutatott ki az immunválaszok immunáthidalásával (immunobridging), összehasonlítva az 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb és 12 évesnél fiatalabb) gyermekeket a 3. vizsgálat II/III. fázisában a 16-25 éves résztvevőkkel a 2. vizsgálat II/III. fázisában, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis után 1 hónapig, teljesíti az előre meghatározott immunáthidalás kritériumait mind a geometriai átlagarány (GMR), mind a szeroválasz különbség tekintetében; a szeroválaszt úgy határozták meg, hogy legalább 4-szeres növekedés van jelen a SARS-CoV-2 NT50-értékében a kiindulási értékhez képest (1. dózis előtt).

A SARS-CoV-2 NT50 GMR-értéke 1 hónappal a 2. dózis után 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és a 16-25 éves fiatal felnőtteknél összehasonlítva 1,04 volt (kétoldalas 95%-os CI: 0,93-1,18). Azoknál a résztvevőknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés a 2. dózisbeadása után 1 hónapig a 2. dózisbeadása után a szeroválasz aránya a következő volt: 5-11 éves gyermekeknél 99,2% és a 16-25 éves résztvevőknél 99,2%. A szeroválasszal rendelkező résztvevők arányának különbsége a 2 korcsoport között (gyermekek – fiatal felnőttek) 0,0% volt (kétoldalas 95%-os CI: -2,0%-2,2%). Ezt az információt a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat. Az 50%-os neutralizáló titer geometriai átlagarányának összefoglalása és a szeroválasszal rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása 5-11 éves gyermekeknél (3. vizsgálat) és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat) – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 2. dózis alkalmazása után 1 hónapig – immunáthidaló alcsoport – II/III. fázis – értékelhető immunogenitási populáció

		COVID-19 mRNS vakcina		5-11 éves/ 16-25 éves	
		10 mikrogramm/adag 5-11 éves N ^a =264	30 mikrogramm/adag 16-25 éves N ^a =253		
	Időpont ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)	Megfelelt az immunológiai áthidalási célnak ^e (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer^f (GMT^c)	1 hónappal a 2. dózis után	1197,6 (1106,1, 1296,6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	I
	Időpont ^b	n ^g (%) (95%-os CI ^h)	n ^g (%) (95%-os CI ^h)	Difference % ⁱ (95%-os CI ^j)	Megfelelt az immunológiai áthidalási célnak ^k (I/N)
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén^f	1 hónappal a 2. dózis után	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	I

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózisbeadásakor végzett viziten és a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónapig), és körelőzményében nem szerepel COVID-19.

Megjegyzés: A szeroválást úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dóziselőtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szeroválásnak minősül.

- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az oltás előtt és a 2. dózis beadása után 1 hónappal. Ezeket az értékeket a szeroválás arányának százalékos számításánál is használt nevezők.
- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titek (5-11 éves kor mínusz 16-25 éves kor) logaritmusára és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.
- A GMT-n alapuló immunológiai áthidalást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayereken olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumszámítás, amelyenél a vírus 50%-a neutralizálódik.
- n = Azon résztvevők száma, akik szeroválással rendelkeznek az NT50 alapján 1 hónappal a 2. dózis után.
- Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok eltérése százalékban kifejezve (5-11 éves kor mínusz 16-25 év).
- Kétoldalas CI, a Miettinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.
- A szeroválásarányon alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválás különbségére vonatkozóan $-10,0\%$ -nál nagyobb.

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) 401, random kiválasztott résztvevő kapott Comirnaty emlékeztető dózist. Az emlékeztető dózis hatásosságára 5-11 éves gyermekeknél az immunogenitásból következtethetünk. Az immunogenitást az NT50 alkalmazásával értékelték a referencia SARS-CoV-2 törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal mért NT50 és az emlékeztető dózis beadása előtti érték összehasonlításával végzett elemzések azt mutatják, hogy a GMT jelentős mértékben emelkedett olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis és az emlékeztető dózis után 1 hónapig. Az elemzés összefoglalása a 10. táblázatban látható.

10. táblázat. A geometriai átlag titer értékek – NT50 – összefoglalása – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel – II/III. fázis – immunogenitási csoport – 5-11 éves gyermekeknél – értékelhető immunogenitási populáció

	Mintavétel időpontja ^a		Az emlékeztető dózis után 1 hónappal / a 2. dózis után 1 hónappal
	Az emlékeztető dózis után 1 hónappal (n ^b =67)	A 2. dózis után 1 hónappal (n ^b =96)	
Módszer (assay)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay - NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén egy adott dózis esetén/mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.

- d. A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titek (az emlékeztető dózis után 1 hónappal mínusz a 2. dózis után 1 hónappal) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkező összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párzás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párzás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párzás előttől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységére, vemhességére, az embriofötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
koleszterin
trometamol
trometamol-hidroklorid
szacharóz

injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

18 hónapig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten tárolható az átvétel után.

Egyadagos injekciós üveg

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C-on}$) 30 perc alatt.

Többadagos injekciós üveg

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C-on}$) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

10 hétig lehet tárolni és szállítani a 18 hónapos lejáratú időn belül $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten.

- $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejáratú időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejáratú idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejáratú időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten veszi át, $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten kell tárolni. A lejáratú időt a külső dobozon frissíteni kell, hogy megfeleljen a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejáratú időnek, és az eredeti lejáratú időt át kell húzni.

A felbontatlan injekciós üvegeket maximum 12 órán át lehet tárolni $+8\text{ °C}$ és $+30\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten.

A kiolvasztott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvasztott, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és $+2\text{ °C}$ között tárolva 10 hétig stabil, a $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina $+8\text{ °C}$ és $+30\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Felbontott injekciós üveg

A készítmény kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki $+2\text{ °C}$ és $+30\text{ °C}$ között, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel

kell használni, kivéve, ha a felbontási folyamat kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatait. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és első felbontás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerezése

Comirnaty Omicron XBB.1.5 diszperzió 2 ml-es átlátszó, injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott kék lepattintható műanyag kupakkal lezárva.

Egy egyadagos injekciós üveg egy 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egy többadagos injekciós üveg (2,25 ml) 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Egyadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **kék műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramm)/adag diszperziós injekció** (5–11 éves gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
 - Egyadagos injekciós üveg: 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag 2 óra alatt olvasztható fel.
 - Többadagos injekciós üveg: 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag 6 óra alatt olvasztható fel.
- $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratási időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ között **10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratási időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb $+30\text{ °C}$ -on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum $+30\text{ °C}$ -on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.
 - Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
 - Összekeverés után a vakcinának átlátszó vagy enyhén opálos diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
 - Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg egyadagos vagy többadagos, és kövesse az alábbi kezelésre vonatkozó alkalmazandó utasításokat:
 - Egyadagos injekciós üveg
 - Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag vakcinát.
 - Semmisítse meg az injekciós üveget és annak maradék tartalmát.
 - Többadagos injekciós üveg
 - A többadagos injekciós üveg 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz.
 - Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
 - Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt 5-11 éves gyermekeknél.
- 6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
 - Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
 - Rögzítse a megfelelő dátumot/időt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Egyadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/022

Többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/023

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.

A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
COVID-19 mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A többadagos, gesztenyebarna kupakos injekciós üveg tartalmát fel kell hígítani a felhasználás előtt.

Egy injekciós üveg (0,4 ml) hígítás után 10, egyenként 0,2 ml-es adagot tartalmaz, lásd 4.2 és 6.6 pontban.

Adagonként (0,2 ml) 3 mikrogramm raxtozinameránt, azaz COVID-19 mRNS vakcinát tartalmaz (nukleozid-módosított, lipid nanorészecskébe ágyazva).

A raxtozinamerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról (Omicron XBB.1.5).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz (steril koncentrátum).

A vakcina fehértől törtfehérig terjedő színű fagyasztott diszperzió (pH: 6,9-7,9).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-betegség megelőzésére, csecsemők és gyermekek számára 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Csecsemők és gyermekek 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig, COVID-19 első vakcinaszorozat korábbi beadása nélkül, vagy SARS-CoV-2-fertőzés hiányában a kórtörténetben

A Comirnaty-t Omicron XBB.1.5 3 mikrogramm/adag dózisban, intramuscularisan kell beadni hígítás után, 3 (egyenként 0,2 ml-es) dózissal álló sorozatban. A második dózis beadása 3 héttel az első után javasolt, a harmadik dózis beadása pedig legalább 8 héttel a második után javasolt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Ha egy gyermek betölti az 5. életévét az elsődleges sorozat dózisa között, az elsődleges sorozatot ugyanazzal a 3 mikrogramm/adag dózissal kell befejezni.

Csecsemők és gyermekek 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig, COVID-19 elsődleges vakcinasorozat korábbi beadása, vagy SARS-CoV-2-fertőzés esetén a kórtörténetben

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt 3 mikrogramm/adag dózisban, intramuscularisan kell beadni hígítás után, egyetlen 0,2 ml-es dózisban csecsemőknek és gyermekeknek 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyek, 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisek is adhatók a nemzeti oltási ajánlásokkal összhangban (lásd 4.4 pont).

Felcserélhetőség

Az elsődleges sorozat állhat Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vagy Comirnaty Omicron XBB.1.5 készítményből (vagy ezek kombinációjából), de nem szabad túllépni az elsődleges sorozathoz szükséges adagszámot. Az elsődleges sorozatot csak egyszer szabad beadni.

Még nem határozták meg a Comirnaty felcserélhetőségét más gyártók COVID-19-vakcináival.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati kiegészítések állnak rendelkezésre 5-11 éves gyermekek számára. A részleteket lásd az egyéb kiegészítések alkalmazási előírásában.

A vakcina biztonságosságát és hatásosságát 6 hónapnál fiatalabb csecsemők esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt intramuscularisan kell beadni hígítás után (lásd 6.6 pont).

Hígítás után a Comirnaty Omicron XBB.1.5 injekciós üvege a vakcina 10, egyenként 0,2 ml-es adagját tartalmazza. Ahhoz, hogy egy injekciós üvegből 10 adagot lehessen kinyerni, minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű kombinált maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 10 adagot lehessen kinyerni. A fecskendő és a tű típusától függetlenül:

- minden dózis 0,2 ml vakcinát tartalmazzon.
- ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki 0,2 ml teljes dózis, semmisítse meg az üveget és annak maradék tartalmát.
- több üveg maradék tartalmából nem szabad összeállítani egy újabb adagot.

6 hónapnál idősebb, de 12 hónapnál fiatalabb csecsemőknél a javasolt beadási hely a comb elülső-oldalsó régiója. 1 éves és idősebb személyeknél a javasolt beadási hely a comb elülső-oldalsó régiója vagy a deltaizom.

Tilos beadni a vakcinát intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan.

Tilos a vakcinát más vakcinával vagy gyógyszerrel azonos fecskendőben összekeverni.

A vakcina beadása előtt elvégzendő óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina kiolvasztására, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános javaslatok

Túlérzékenység és anafilaxia

Anafilaxiás eseményekről számoltak be. Megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek rendelkezésre kell állnia a vakcina beadása után jelentkező anafilaxiás reakció esetére.

A vakcina beadását követően szoros megfigyelés ajánlott legalább 15 percig. A Comirnaty egy korábbi dózisára anafilaxiás reakcióval reagáló személyeknek nem adható további dózis a vakcinából.

Myocarditis és pericarditis

A Comirnaty alkalmazását követően a myocarditis és pericarditis fokozott kockázata áll fenn. Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatalabb férfiaknál (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a legtöbb eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A beoltott személyek (ideértve a szülőket és gondozókat is) figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az oltást követően myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket, például (akut és tartós) mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy palpitációkat tapasztalnak.

Az egészségügyi szakemberek a diagnózis megállapításához és a betegségek kezeléséhez vegyék figyelembe az írásos ajánlásokat és/vagy egyeztessenek szakorvossal.

Szorongással kapcsolatos reakciók

A vakcina beadásával összefüggésben szorongással kapcsolatos reakciók, köztük vazovagális reakciók (ájulás), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók (pl. szédülés, palpitáció, magasabb szívfrekvencia, ingadozó vérnyomás, paraesthesia, hypaesthesia és izzadás) fordulhatnak elő magára a tűszúrásra adott válaszként. A stresszel kapcsolatos reakciók átmenetiek és maguktól elmúlnak. Az oltott személyeknek javasolni kell, hogy tájékoztassák az oltást beadó személyt a tüneteikről, hogy azokat értékelhesse. Fontos óvintézkedéseket alkalmazni az ájulás miatti sérülések elkerülése érdekében.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását el kell halasztani, ha az egyénnek magas lázzal járó akut betegsége vagy akut fertőzése van. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell az oltást halasztani.

Thrombocytopenia és koagulációs zavar

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis alkalmazást követően.

Immunkompromittált személyek

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált személyeknél, beleértve az immunszuppresszív kezelést kapókat is. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 hatásossága az immunkompromittált személyek esetében kisebb lehet.

A védettség ideje

A vakcina által biztosított védelem ideje nem ismert, mert meghatározása folyamatban van a jelenleg zajló klinikai vizsgálatok során.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Omicron XBB.1.5-tel végzett vakcináció esetében is előfordulhat, hogy az nem véd meg minden beoltott személyt. Lehetséges, hogy az oltottak nem lesznek teljesen védettek a vakcina beadását követő 7. napig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 más vakcinákkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 5 évesnél idősebb személyeknél történő alkalmazása nem javallt.

5 évesnél idősebb személyeknél történő alkalmazással kapcsolatos részleteket lásd az egyéb kiegészítések alkalmazási előírásában.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a 4.8 pontban felsorolt hatások némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 biztonságosságára a korábbi Comirnaty vakcinák biztonságossági adataiból következtethetünk.

Comirnaty

6-23 hónapos csecsemők – 3 dózis után

A II/III. fázisú 3. vizsgálat (Study 3) egy elemzésében részt vevő 1776 csecsemő (1178 fő az eredetileg jóváhagyott Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 598 fő a placebocsoportban) 6-23 hónapos volt. A placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban a 2022. április 29-i határideig gyűjtött adatok alapján 570 csecsemő (6-23 hónaposak) kapta meg az első vakcinaszorozatot 3 dózissal (386 fő a Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 184 fő a placebocsoportban), az átlagos utánkövetési idő a 3. dózis után 1,3 hónap volt.

A 6-23 hónapos csecsemők körében, akik megkapták az első vakcinaszorozatot bármely dózissal, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: ingerlékenység (> 60%), aluszékonyság (> 40%), csökkent étvágy (>30%), érzékenység az injekció beadásának helyén (> 20%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és láz (> 10%).

2-4 éves csecsemők – 3 dózis után

A II/III. fázisú 3. vizsgálat (Study 3) egy elemzésében részt vevő 2750 gyermek (1835 fő a Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 915 fő a placebocsoportban) 2-4 éves volt. A placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban a 2022. április 29-i határideig gyűjtött adatok alapján 886 gyermek (2-4 évesek) kapta meg az első vakcinaszorozat 3 dózisát (606 fő a Comirnaty 3 mikrogramm-csoportban és 280 fő a placebocsoportban), az átlagos utánkövetési idő a 3. dózis után 1,4 hónap volt.

A 2-4 éves gyermekek körében, akik megkapták az első vakcinaszorozat bármely dózisát, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 40%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és láz (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – 2 dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) összesen 3109 gyermek (5-11 évesek) kapott legalább 1 dózis Comirnaty 10 mikrogramm/adag-ot, és összesen 1538 gyermek (5-11 évesek) kapott placebót. A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzésekor – amelyet a 2022. május 20-i határideig gyűjtött adatokkal végeztek – 2206 gyermeket (1481 fő a Comirnaty 10 mikrogramm-csoportban és 725 fő a placebocsoportban) követtek a Comirnaty 10 mikrogramm második dózisának beadását követően legalább 4 hónapig a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban. A 3. vizsgálat biztonságossági értékelése folyamatban van.

A Comirnaty átfogó biztonságossági profilja az 5-11 évesek körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. Azon 5-11 éves gyermekek körében, akik 2 dózist kaptak, a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 80%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 30%), az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (\geq 20%), izomfájdalom, hidegrázás és hasmenés (> 10%).

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy alvizsgálatában összesen 401 gyermek (5-11 évesek) kapott Comirnaty 10 mikrogramm emlékeztető dózist az első sorozat befejezése után legalább 5 hónappal (5-9 hónap). A II/III. fázisú 3. vizsgálat elemzéseit a 2022. március 22-i határideig gyűjtött adatokkal végezték (átlagos utánkövetési idő 1,3 hónap volt).

Az emlékeztető dózis átfogó biztonságossági profilja hasonló volt az első vakcinaszorozat után megfigyeltekhez. Az 5-11 éves gyermekek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 70%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 30%), izomfájdalom, hidegrázás, az injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és duzzanat (> 10%).

12-15 éves gyermekek és serdülők – 2 dózis után

A 2. vizsgálat hosszú távú biztonságossági utánkövetésének elemzésében 2260, 12 és 15 év közötti életkorú résztvevő (1131 fő a Comirnaty-csoportban és 1129 fő a placebocsoportban) adatai szerepeltek. Közülük 1559 e korcsoportba tartozó résztvevőt (786 fő a Comirnaty-csoportban és 773 fő a placebocsoportban) a második dózis beadását követően \geq 4 hónapig követtek.

A Comirnaty teljes biztonságossági profilja a 12-15 éves serdülők körében hasonló volt a 16 éves és idősebb résztvevők körében megfigyeltekhez. A 2 adagban részesülő 12-15 évesek körében a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén (> 90%), fáradtságérzés és fejfájás (> 70%), izomfájdalom és hidegrázás (> 40%), ízületi fájdalom és láz (> 20%).

16 éves és idősebb résztvevők – 2 dózis után

A 2. vizsgálatban (Study 2) összesen 22 026 fő –16 éves és idősebb résztvevő – kapott legalább 1 dózis Comirnaty 30 mikrogramm-ot, és összesen 22 021 fő – 16 éves és idősebb résztvevő – kapott placebót (köztük 16 és 17 éves korú serdülők is, a vakcinát kapó csoportban 138 fő, a placebót kapó csoportban pedig 145 fő). Összesen 20 519, 16 éves és idősebb résztvevő kapott 2 dózis Comirnaty-t.

A 2. vizsgálat (Study 2) elemzésének idején összesen 25 651 (58,2%), 16 éves és idősebb résztvevőt (13 031 fő a Comirnaty-csoportban és 12 620 fő a placebocsoportban) követtek a második dózis beadása után ≥ 4 hónapig, az adatgyűjtés leállítási ideje 2021. március 13. volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban, egészen a titkosítás feloldásáig. Ez összesen 15 111 (7704 fő a Comirnaty-csoportban és 7407 fő a placebocsoportban), 16-55 éves résztvevőt, és összesen 10 540 (5327 fő a Comirnaty-csoportban és 5213 fő a placebocsoportban) 56 éves és idősebb résztvevőt jelent.

A 16 éves és idősebb, 2 dózisban részesülő résztvevők körében leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fájdalom a beadás helyén ($> 80\%$), fáradtságérzés ($> 60\%$), fejfájás ($> 50\%$), izomfájdalom ($> 40\%$), hidegrázás ($> 30\%$), ízületi fájdalom ($> 20\%$), valamint láz és az injekció beadási helyén jelentkező duzzanat ($> 10\%$), és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, és a vakcina beadása után pár napon belül elmúltak. A magasabb életkorral a reaktogenitási események előfordulási gyakorisága némileg csökken.

A kiinduláskor SARS-CoV-2-re szeropozitív, Comirnaty-t kapó 545, 16 éves és idősebb résztvevő biztonságossági profilja hasonló volt az átlagpopulációéhoz.

12 éves és idősebb résztvevők – emlékeztető dózis után

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 18 és 55 év közötti 306 felnőtt, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 adagos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 6 hónappal (4,8-8,0 hónappal) a 2. dózis beadása után. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 8,3 hónap (1,1–8,5 hónap) volt, illetve 301 résztvevőt követtek ≥ 6 hónapig az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2021. november 22).

Az emlékeztető dózis teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 2. dózis után tapasztaltakhoz. A 18 és 55 év közötti résztvevők leggyakoribb mellékhatásai a következők voltak: fájdalom az injekció beadásának helyén ($> 80\%$), fáradtságérzés ($> 60\%$), fejfájás ($> 40\%$), izomfájdalom ($> 30\%$), hidegrázás és ízületi fájdalom ($> 20\%$).

A 4. vizsgálat (Study 4) egy placebokontrollos, emlékeztető dózist alkalmazó vizsgálat, amelyben olyan 16 éves és idősebb személyek vettek részt, akik korábban részt vettek a 2. vizsgálatban (Study 2). A résztvevők emlékeztető dózis Comirnaty-t (5081 fő) vagy placebót (5044 fő) kaptak a Comirnaty második dózisa után legalább 6 hónappal. Azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 2,8 hónap (0,3–7,5 hónap) volt a placebokontrollos, titkosított elrendezésű utánkövetési időszakban az emlékeztető dózis beadástól a záró dátumig (2022. február 8). Közülük 1281 résztvevőt (895 Comirnaty és 386 placebo) követtek ≥ 4 hónapig a Comirnaty emlékeztető dózisának beadástól. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

A II/III. fázisú 2. vizsgálat (Study 2) egy alcsoportja, 12 és 15 év közötti 825 serdülő, akik teljesítették a Comirnaty eredeti 2 dózisos kezelési sémáját, emlékeztető dózis Comirnaty-t kaptak megközelítőleg 11,2 hónappal (tartomány: 6,3–20,1 hónappal) a 2. dózis beadása után. Összességében azoknál a résztvevőknél, akik emlékeztető dózist kaptak, a medián utánkövetési idő 9,5 hónap (tartomány: 1,5–10,7 hónap) volt a záró dátumig (2022. november 3.) rendelkezésre álló adatok alapján. A Comirnaty-val kapcsolatban új mellékhatást nem azonosítottak.

Emlékeztető dózis más engedélyezett COVID-19-vakcina első vakcinasorozata után

Öt független vizsgálatban a Comirnaty emlékeztető dózisát olyan személyeknél alkalmazták, akiknél egy másik engedélyezett COVID-19-vakcinával végezték az elsődleges vakcinációt (heterológ emlékeztető dózis), új biztonságossági probléma nem jelentkezett (lásd 5.1 pont).

Omicron-adaptált Comirnaty

6-23 hónapos csecsemők – az emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egy alcsoportjában (III. fázis) 39, 6-23 hónapos résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm) oltásban részesült 2,1-8,6 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,7 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 6-23 hónapos résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az ingerlékenység (>20%), étvágycsökkenés (>10%) és álmoság (>10%) voltak.

2-4 éves gyermekek – az emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egy alcsoportjában (III. fázis) 124, 2-4 éves résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm) oltásban részesült 2,2-8,6 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,8 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 2-4 éves résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 30%) és fáradtságérzés (> 20%) voltak.

5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekek – emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálatban (III. fázis) 113, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm) oltásban részesült 2,6-8,5 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,6 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. Az 5-11 éves résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 40%), fejfájás (> 20%) és izomfájdalom (> 10%) voltak.

12 éves és idősebb résztvevők – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa után (negyedik dózis)

Az 5. vizsgálat (II/III. fázis) egyik alcsoportjában 107, 12-17 éves, 313, 18-55 éves és 306, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 3 dózis Comirnaty-t, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm) oltásban részesült 5,4-16,9 hónappal a 3. dózis beadása után. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető oltást (negyedik dózis) kapó résztvevők medián utánkövetési ideje legalább 1,5 hónap volt.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózis (negyedik dózis) teljes biztonságossági profilja hasonló volt a 3 dózis után tapasztaltakhoz. A 12 éves és idősebb résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (> 60%), fáradtságérzés (> 50%), fejfájás (> 40%), izomfájdalom (> 20%), hidegrázás (> 10%) és ízületi fájdalom (> 10%) voltak.

A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálataiban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően a 6 hónapos és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások felsorolása alább található a következő gyakorisági kategóriák szerint: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori

($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A Comirnaty és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 klinikai vizsgálataiban és a Comirnaty forgalomba hozatalát követően a 6 hónapos és idősebb személyeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Lymphadenopathia ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. bőrkiütés ⁱ , pruritus, csalánkiütés, angioödéma ^b)
	Nem ismert	Anafilaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent étvágy ^j
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Ingerlékenység ^k
	Nem gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás; aluszékonyság ^k
	Nem gyakori	Szédülés ^d ; letargia
	Ritka	Akut perifériás arcidegbénulás ^c
	Nem ismert	Paraesthesia ^d ; hypaesthesia ^d
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Myocarditis ^d ; pericarditis ^d
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés ^d
	Gyakori	Hányinger; hányás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Hyperhidrosis; éjszakai izzadás
	Nem ismert	Erythema multiforme ^d
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom; izomfájdalom
	Nem gyakori	Végtagfájdalom ^e
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Erős menstruációs vérzés ^l
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fájdalom a beadás helyén; érzékenység az injekció beadásának helyén ^k ; fáradtságérzés; hidegrázás; láz ^f ; duzzanat a beadás helyén
	Gyakori	Bőrpír a beadás helyén ^h
	Nem gyakori	Asthenia; rossz közérzet; pruritus az injekció beadási helyén
	Nem ismert	Fokozott duzzanat az oltott végtagon ^d ; az arc duzzanata ^g

- Ötéves és idősebb résztvevőknél gyakrabban jelentettek lymphadenopathiát az emlékeztető dózis beadása után ($\leq 2,8\%$) mint az első vakcinaszorozat után ($\leq 0,9\%$).
- Az önállóan jelentkező angioödéma gyakorisági besorolása: ritka.
- A klinikai vizsgálat biztonságossági utánkövetése során 2020. november 14-ig 4 résztvevőnél jelentettek akut perifériás arcidegbénulást a COVID-19 mRNS vakcina csoportban. Az arcidegbénulás kezdete egy oltottnál az 1. dózist követő 37. napon volt (ez a résztvevő nem kapott 2. dózist), valamint három oltottnál a 2. dózist követő 3., 9. és 48. napon. A placebo csoportban nem jelentettek akut perifériás arcidegbénulást.
- A forgalomba hozatalt követően megállapított mellékhatás.
- Arra a karra vonatkozik, amelyikbe az oltást beadták.
- A második dózis után gyakrabban fordult elő láz, mint az első dózis után.
- A forgalomba hozatalt követően az arc duzzanatáról számoltak be a vakcinát kapó olyan személyeknél, akiknél korábban dermatológiai töltőanyag-injekciót alkalmaztak.
- 6 hónapos és 11 éves kor közötti résztvevőknél gyakrabban (nagyon gyakori) alakult ki bőrpír a beadás helyén.
- 6-23 hónapos résztvevőknél a bőrkiütés gyakorisági besorolása: gyakori.
- 6-23 hónapos résztvevőknél a csökkent étvágy gyakorisági besorolása: nagyon gyakori.
- Kizárólag 6-23 hónapos résztvevőknél fordult elő ingerlékenység, érzékenység az injekció beadásának helyén és aluszékonyság.
- A legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myocarditis és pericarditis

A myocarditis Comirnaty alkalmazása utáni fokozott kockázata a fiatal férfiaknál a legnagyobb (lásd 4.4 pont).

Két nagy volumenű európai farmakoepidemiológiai vizsgálat alapján becsülték meg, mekkora többletkockázat a Comirnaty második dózisának beadását követően a fiatalabb férfiak esetében. Az egyik vizsgálat azt mutatta, hogy a második dózis beadása utáni 7 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,265-del (95%-os CI 0,255-0,275) több myocarditis-eset fordult elő a 12-29 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél. A másik vizsgálatban a második dózis beadása utáni 28 napos időszakban 10 000 főre számítva 0,56-dal (95%-os CI 0,37-0,74) több myocarditis-eset fordult elő a 16-24 éves férfiaknál, mint az expozíciónak ki nem tett személyeknél.

Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján a myocarditis és a pericarditis kockázata a Comirnaty alkalmazása után 5-11 éves gyermekeknél kisebbnek tűnik, mint 12-17 éveseknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül, és közöljék a tétel/sarzszzámot (Lot) is, ha van.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatba bevont 52 vizsgálati résztvevőnél állnak rendelkezésre túlادagolással kapcsolatos adatok, akik hígítási hiba miatt 58 mikrogramm Comirnaty-t kaptak. A beoltott személyek nem számoltak be fokozott reaktogenitásról vagy mellékhatásokról.

Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és esetleges tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vakcinák, vírusoltások, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Comirnaty-ban levő nukleozid-módosított messenger RNS lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtekbe történő bejutását a SARS-CoV-2 S-antigén átmeneti expressziójának kiváltása érdekében. Az mRNS kódolja a membránhoz rögzített teljes hosszúságú S-proteint két pontmutációt hordozva a központi hélixben. Ennek a két aminosavnak a prolinra cserélése az S-t az antigén szempontjából kedvező prefúziós konformációban rögzíti. A vakcina egyaránt kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben, amely hozzájárulhat a COVID-19 elleni védelemhez.

Hatásosság

Omicron-adaptált Comirnaty

Immunogenitás 6 hónapos kortól 4 éves korig – az emlékeztető (negyedik dózis után)

A 6. vizsgálat egyik alcsoportjának elemzésekor 60, 6 hónapostól 4 évesig terjedő korú résztvevő kapott emlékeztető (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm)

készítményt 3 korábbi 3 mikrogramm/dózis Comirnaty diszperziós koncentrátum után. Az eredmények közé tartoznak a 6 hónapostól 4 évesig terjedő korú résztvevők komparátor alcsoportjának immunogenitási adatai a 3. vizsgálatból, akik 3, 3 mikrogramm/dózis Comirnaty diszperziós koncentrátumot kaptak.

Az emlékeztető dózis (negyedik dózis) után 1 hónappal kapott immunválasz tekintetében a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm) emlékeztető adagja magasabb Omicron BA.4-5-specifikus neutralizáló titereket váltott ki a 3, 3 mikrogramm/dózis Comirnaty diszperziós koncentrátumot kapó komparátor csoport titereitől képest. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm) továbbá hasonló referenciatörzs-specifikus titereket váltott ki a komparátorcsoport titereitől képest.

A vakcina immunogenitási eredményei a 2. táblázatban szerepelnek az emlékeztető dózis után 6 hónapostól 4 évesig terjedő korú résztvevők körében.

2. táblázat. Geometriai átlag titerek – 6. vizsgálat alcsoportja – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt fertőzésre utaló jel – 6 hónapostól 4 évesig terjedő életkor – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Korcsoport	Mintavételi időpont ^a	Vakcinacsoport (kijelölés/randomizálás szerint)			
			6. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrogramm 4. dózis és 1 hónappal a 4. dózis után		3. vizsgálat Comirnaty 3 mikrogramm 3. dózis és 1 hónappal a 3. dózis után	
			n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	6-48.hónap	Oltás előtt	54	192,5 (120,4, 307,8)	54	70,5 (51,1, 97,2)
		1 hónap	58	1 695,2 (1151,8, 2494,9)	54	607,9 (431,1, 857,2)
Referenciatörzs - NT50 (titer) ^d	6-48.hónap	Oltás előtt	57	2678,1 (1913,0, 3749,2)	53	776,8 (536,4, 1 125,0)
		1 hónap	58	9733,0 (7708,2, 12 289,6)	53	9057,3 (7223,4, 11 356,8)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

a. A vérvétel protokollban megadott időpontjai.

b. n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma egy konkrét assay esetén az adott mintavételi időpontban.

c. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusának és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket 0,5 × LLOQ-re állítottuk.

d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).

Immunogenitás 5–11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – az emlékeztető (negyedik dózis) után

A 6. vizsgálat egyik alcsoportjának elemzésekor 103, 5-11 éves résztvevő, aki már kapott 2 dózistól álló első sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. Az eredmények közé tartoznak az 5-11 éves résztvevők komparátor alcsoportjának immunogenitási adatai a 3. vizsgálatból, akik 3 Comirnaty-dózist kaptak. Azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy negyedik Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist kaptak, és azon 5-11 éves résztvevők közül, akik egy harmadik Comirnaty-dózist kaptak, 57,3%, illetve 58,4% lett SARS-CoV-2-pozitív kiinduláskor.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 emlékeztető dózisa (negyedik dózis) után 1 hónappal kapott immunválasz tekintetében általában hasonló Omicron BA.4/BA.5-specifikus neutralizáló titereket

váltott ki a 3 dózis Comirnaty-t kapó komparátor csoporthoz képest. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 továbbá hasonló referenciatörzs-specifikus titereket váltott ki a komparátorcsoport titereitől képest.

A vakcina immunogenitási eredményei a 3. táblázatban szerepelnek az emlékeztető dózis után 5-11 éves résztvevők körében.

3. táblázat 6. vizsgálat – Geometriai átlag arányok és geometriai átlag titerek – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt fertőzésre utaló jel – 5-11 éves életkor – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Vaccinacsoport (kijelölés/randomizálás szerint)				
		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramm 4. dózis és 1 hónappal a 4. dózis után		3. vizsgálat Comirnaty 10 mikrogramm 3. dózis és 1 hónappal a 3. dózis után		6. vizsgálat Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramm
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^e)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 hónap	102	2189,9 (1742,8, 2 751,7)	113	1 393,6 (1175,8, 1651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Referenciatörzs - NT50 (titer) ^e	Oltás előtt	102	2 904,0 (2372,6, 3554,5)	113	1 323,1 (1055,7, 1658,2)	-
	1 hónap	102	8245,9 (7108,9, 9564,9)	113	7 235,1 (6331,5, 8267,8)	-

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS = legkisebb négyzet; N-kötés= SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- A vérvétel protokollban megadott időpontjai.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma egy konkrét assay esetén az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusának és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket 0,5 × LLOQ-re állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált vizsgálati eredmények elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek, a kiindulási fertőzési státusz és a vaccinacsoport, mint együttes változók feltételével.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).

A 12 éves és idősebb résztvevők immunogenitása – az emlékeztető (negyedik) dózis után

Az 5. vizsgálat egyik alcsoportjában 105, 12-17 éves, 297, 18-55 éves és 286, 56 éves és idősebb résztvevő, aki már kapott 2 dózisból álló elsődleges sorozatot és emlékeztető Comirnaty-adagot, emlékeztető dózis (negyedik dózis) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oltásban részesült. A 12–17 éves résztvevőknek 75,2%-a, a 18–55 éves résztvevőknek 71,7%-a, az 56 éves és idősebb résztvevőknek 61,5%-a bizonyult SARS-CoV-2-pozitívnak a kiinduláskor.

Az Omicron BA.4-5 és a referenciatörzs elleni neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékének (NT50) olyan 56 éves és idősebb résztvevők körében történő elemzése alapján, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, a 4. vizsgálat azon résztvevői alcsoportjához hasonlítva, akik emlékeztető Comirnaty-dózist (negyedik adagot) kaptak, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 superioritást mutatott a Comirnaty-hoz képest, a geometriai átlag aránya (geometric mean ratio, GMR) alapján, és non-inferioritást a szeroválaszarányok közti különbség alapján az anti-Omicron BA.4-5 válasz tekintetében, illetve non-inferioritást a referenciatörzs elleni immunválaszban a GMR alapján (4. táblázat).

Az Omicron BA.4/BA.5 NT50 elemzése a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest, akik az 5. vizsgálatban emlékeztető Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dózist (negyedik adagot) kaptak, az Omicron BA.4-5 elleni válasz tekintetében non-inferioritást mutatott a 18-55 éves résztvevők körében az 56 éves és idősebb résztvevőkhöz képest a GMR és a szeroválasz arányok közti különbség esetén egyaránt (4. táblázat).

A vizsgálatban az Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 és a referenciatörzsek elleni NT50-szintet is értékelték a vakcina beadása előtt és utána 1 hónappal azon résztvevők körében, akik emlékeztető (4.) dózist kaptak (5. táblázat).

4. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinasorozat után 1 hónappal – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 az 5. vizsgálatból és Comirnaty a 4. vizsgálat alcsoportjából – a résztvevőknél vagy volt, vagy nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 GMT-k (NT50) a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinasoport- összehasonlítás
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 éves életkor/≥ 56 éves életkor	≥ 56 éves életkor Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95%-os CI ^b)	GMR ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4455,9 (3851,7, 5154,8)	284	4158,1 (3554,8, 4863,8)	282	938.9 (802,3, 1098,8)	0,98 (0,83, 1,16) ^e	2.91 (2,45, 3,44) ^f
Referenciatörzs- NT50 (titer) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7, 11 581,8)	-	1.38 (1,22, 1,56) ^g
A szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinasorozat után 1 hónappal								
SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				4. vizsgálat alcsoportja Comirnaty		Korcsoport- összehasonlítás	Vakcinasoport- összehasonlítás ≥ 56 éves életkor
	18-55 éves életkor		56 éves és idősebb életkor		56 éves és idősebb életkor		Comirnaty Original/Omicro n BA.4-5 18-55 éves életkor /≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-os CI ^j)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)	Különbség ^k (95%-os CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; LS: legkisebb négyzet; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: A szeroválasz a kiindulási értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést jelent. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, az oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ-érték szeroválasznak minősül.

- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusára és a megfelelő CI-k hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket az LS-átlagok és a megfelelő CI-k különbségének hatványozásával számítottuk ki a logaritmikusan transzformált neutralizáló titerek elemzése alapján lineáris regressziós modellel a kiindulási neutralizáló titer (log skála) és a vakcinacsoport vagy korcsoport feltételével.
- A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.5-ös alvariáns).
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$.
- A szuperioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa > 1 .
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 97,5%-os CI esetén a GMR alsó határa $> 0,67$ és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén mind a vakcina beadása előtti időpontban, mind pedig az adott mintavételi időpontban. Ez az érték a százalékszámítás nevezője.
- n = Az adott vizsgálatra az adott mintavételi időpontban szeropozitív résztvevők száma.
- Pontos kétoldalas CI, a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok közti különbség, százalékosan kifejezve.
- Kétoldalas CI a Miettinen és Nurminen módszer alapján a kiindulási neutralizáló titerkategória szerint rétegezve ($<$ medián, \geq medián) az aránykülönbség esetén. A kiindulási neutralizáló titerek mediánját 2 komparátor csoport összesített adatai alapján számoltuk ki.
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szeroválaszt adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa $> -10\%$.
- A non-inferioritás akkor valósul meg, ha kétoldalas 95%-os CI esetén a szeroválaszt adó résztvevők százalékos különbségének alsó határa $> -5\%$.

5. táblázat. Geometriai átlag titer értékek – 5. vizsgálat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alcsoportjai – az emlékeztető (negyedik adag) előtt és után 1 hónappal – 12 éves vagy idősebb résztvevők – fertőzésre utaló jellel vagy anélkül – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 neutralizáló assay	Mintavételi időpont ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12-17 éves életkor		18-55 éves életkor		56 éves vagy idősebb életkor	
		n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-os CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	104	1105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 hónap	105	8212,8 (6 807,3, 9908,7)	297	4455,9 (3851,7, 5 154,8)	284	4 158,1 (3554,8, 4 863,8)
Referenciatörzs – NT50 (titer) ^d	Oltás előtt	105	6863,3 (5587,8, 8430,1)	296	4017,3 (3430,7, 4704,1)	284	3 690,6 (3082,2, 4 419,0)
	1 hónap	105	23 641,3 (20 473,1, 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5, 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2, 18 212,4)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- Protokollban meghatározott vérvételi időpontok.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek átlagos logaritmusára és a megfelelő CI-k átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-re állítottuk.

- d. A SARS-CoV-2 NT50 értéket validált 384 lyukú assay felületen határoztuk meg (eredeti törzs [USA-WA1/2020, izolálva 2020 januárjában] és Omicron B.1.1.529 BA.4/BA.4-5-ös alvariáns).

Comirnaty

A 2. vizsgálat (Study 2) multicentrikus, multinacionális, I/II/III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, a megfigyelő számára titkosított besorolású, dóziskereső, vakcinajelölt kiválasztási és hatásossági vizsgálat, 12 éves és idősebb résztvevőkkel. A randomizálás életkori csoportok szerint zajlott: 12-15 évesek, 16-55 évesek, illetve 56 évesek és idősebbek; a résztvevők minimum 40%-a a ≥ 56 éves csoportba tartozott. A vizsgálatból kizárták az immunkompromittáltakat, valamint azokat, akiknél korábban klinikailag vagy mikrobiológiailag diagnosztizáltak a COVID-19-et. A fennálló stabil betegséggel (definíció: a bevonást megelőző 6 hétben nem kellett jelentősen módosítani a betegség kezelését, illetve nem volt szükség kórházi kezelésre a betegség rosszabbodása miatt) élő résztvevőket beválasztották, illetve azokat is, akiknek stabil HIV- (humán immundeficienciavírus), hepatitisz C- (HCV) vagy hepatitisz B-vírus- (HBV) fertőzésük volt.

Hatásosság a 16 éves és idősebb személyeknél – 2 dózis után

A 2020. november 14-ig nyert adatok alapján a 2. vizsgálat II/III. fázisában körülbelül 44 000 résztvevőt randomizáltak egyenlő arányban és 2 dózis eredetileg jóváhagyott COVID-19 mRNS vakcinát vagy placebót kaphattak. A hatásossági analízisbe azoknak az adatait is bevonták, akik a második dóziszvakcinát 19-42 nappal az első vakcina után kapták meg. A vakcinát kapó résztvevők többsége (93,1%) a második dózist 19-23 nappal az első dózis után kapta meg. A tervek szerint a résztvevőket a második dózis után legfeljebb 24 hónapig követik a COVID-19 elleni védelem biztonságosságának és hatásosságának kiértékeléséhez. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának feltétele volt, hogy a résztvevők az oltás előtt és után legalább 14 napig nem kaptak influenza elleni védőoltást. A klinikai vizsgálatban a placebo vagy a COVID-19 mRNS vakcina beadásának az is feltétele volt, hogy résztvevők nem kaphattak vér/plazmakészítményeket vagy immunglobulinokat a vakcina beadása előtt és után 60 napig.

Az elsődleges hatásossági végpont elemzési populációjába 36 621, 12 éves és idősebb résztvevő (18 242 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 18 379 fő a placebocsoportban) tartozott, akiknél a második dózisbeadását követő 7 napban nem észleltek SARS-CoV-2-fertőzésre utaló bizonyítékot. Emellett 134 résztvevő volt 16 és 17 év közötti életkorú (66 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, és 68 fő a placebo csoportban), valamint 1616 résztvevő volt 75 éves és idősebb (804 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 812 fő a placebo csoportban).

Az elsődleges hatásossági elemzés idején a résztvevőket a COVID-19 mRNS vakcina csoportban összesen 2214 személyévig, a placebocsoportban pedig összesen 2222 személyévig követték a COVID-19 tünetei tekintetében.

Nem voltak jelentős klinikai különbségek a vakcina átfogó hatásosságában azon résztvevőknél, akiknél fennállt a súlyos COVID-19-betegség kockázata, beleértve az 1 vagy több olyan társbetegséggel élőket, amelyek növelik a súlyos COVID-19-betegség kockázatát (pl. asztma, ≥ 30 kg/m²-es testtömegindex, krónikus tüdőbetegség, diabetes mellitus, hypertonia).

A vakcina hatásosságával kapcsolatos információt a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat. A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 18 198 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Placebo N ^a = 18 325 Esetek n ¹ ^b Megfigyelési idő ^c (n ² ^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI) ^e
Minden résztvevő	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 évesek	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 évesek és idősebbek	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 évesek	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 évesek és idősebbek	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripciós polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7. napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyében a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva. A CI-t nem korrigálták a multiplicitás szerint.

A COVID-19 mRNS vakcina hatásossága COVID-19 első megjelenésének megelőzésében a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 94,6%-os volt a placebohoz képest (95%-os konfidenciaintervallum: 89,6%–97,6%) a 16 éves és idősebb – korábban SARS-CoV-2-fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött – résztvevőknél.

Továbbá, az alcsoportok elsődleges hatásossági végpontjának analízise hasonló hatásossági pontokat mutatott a nemek és etnikai csoportok között. A társbetegségek fennállása összefüggést mutatott a súlyos COVID-19-betegség magasabb kockázatával.

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19-esetekkel, amelyek a titkosított besorolású, placebokontrollos követés során következtek be, a hatékonysági populációban a 2. dózis utáni legfeljebb 6 hónapos időszakban.

A vakcina hatásosságára vonatkozó frissített információkat a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció a placebokontrollos utánkövetési időszakban

Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 20 998 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI ^e)
Minden résztvevő ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 évesek	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 évesek és idősebbek	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 évesek	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 évesek és idősebbek	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy erősebb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérvésztesztés vagy szaglászvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt bizonyítékuk a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2-t nem mutatta ki a NAAT-vizsgálat [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- n¹ = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.
- Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felbukkanásának periódusa a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- n² = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.
- A vakcina hatásosságának kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.
- Beleértve a 12 és 15 év közötti résztvevők megerősített eseteit: 0 a COVID-19 mRNS vakcina csoportban; 16 a placebocsoportban.

A frissített hatásossági elemzésben a COVID-19 mRNS vakcina hatásossága a COVID-19 első előfordulásának megelőzésében a 2. dózist követő 7. naptól a placebohoz képest 91,1% (95%-os CI 88,8%-93,0%) volt az értékelhető hatásossági populáció résztvevőinél, igazolt korábbi SARS-CoV-2-fertőzéssel vagy a nélkül abban az időszakban, amikor a Wuhan/vad típus és az alfa-variánsok voltak az uralkodó keringő törzsek.

Ezenkívül az alcsoportok szerinti frissített hatásossági elemzések hasonló hatásossági pontbecsléseket mutattak be nemek, etnikai csoportok, földrajz és a súlyos COVID-19 nagy kockázatával összefüggő belgyógyászati társbetegségekkel élő vagy elhízott résztvevőknél.

Hatásosság súlyos COVID-19 ellen

A másodlagos hatásossági végpontok frissített hatásossági elemzései alátámasztották a COVID-19 mRNS vakcina előnyeit a súlyos COVID-19 megelőzésében.

2021. március 13-tól a vakcinák hatásosságát a súlyos COVID-19 ellen csak olyan betegeknek mutatták be, akiknél igazolt korábbi SARS-CoV-2-vel való előzetes fertőzés jelenléte vagy hiánya (8. táblázat), mivel a COVID-19-esetek száma a korábban SARS-CoV-2-fertőzésben nem szenvedő résztvevőknél ugyanaz, mint azoknál a résztvevőknél, akiknél előzetesen átestek vagy nem estek át SARS-CoV-2-fertőzésen, mind a COVID-19 mRNS vakcina csoportban, mind a placebocsoportban.

8. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első súlyos COVID-19-eset olyan résztvevőknél, akiknél volt vagy nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre* az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA)* ajánlása alapján az 1. dózis után vagy a 2. dózist követő 7. naptól a placebokontrollos utánpöketés esetén

	COVID-19 mRNS Vakcina Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Placebo Esetek n1^a Megfigyelési idő^c (n2^b)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^e)
1. dózis után 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
2. dózis után 7 nappal ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripciós polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek (ilyen tünetek: láz; új vagy gyakoribb köhögés; új vagy erősebb légszomj; hidegrázás; új vagy erősebb izomfájdalom; újonnan megjelent ízérzésvesztés vagy szaglásvesztés; torokfájás; hasmenés; hányás).

* A COVID-19 eredetű egy súlyos megbetegedés az FDA meghatározása alapján, ha a COVID-19 megerősített és az alábbiak közül legalább egy jelen van:

- Nyugalmi klinikai tünetek, amelyek súlyos szisztémás betegségre utalnak (légzésszám ≥ 30 lézés percenként, pulzusszám ≥ 125 /perc, oxigénszaturáció $\leq 93\%$ szobalevegőn, tengerszinten, vagy az artériás oxigén parciális nyomásának aránya a frakcionált belélegzett oxigénhez < 300 Hgmm);
- Légzési elégtelenség [nagy áramlású oxigén, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) igénye];
- Igazolt sokk (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm vagy vazopresszorokat igényel);
- Jelentős akut vese-, máj- vagy neurológiai diszfunkció;
- Felvétel intenzív osztályra;
- Halál.

a. n1 = A célkitűzés definícióját teljesítő résztvevők száma.

b. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

c. A vakcina hatásosságának kétoldalas konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

d. A hatásosságot az 1. dózis alapján értékelték az összes rendelkezésre álló hatásossági (módosított kezelési szándék szerinti) populációban, amely magában foglalta az összes randomizált résztvevőt, akik legalább 1 dózis vizsgálati beavatkozást kaptak.

e. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama az 1. dózis utántól a megfigyelési idő végéig tart.

f. A hatásosság az értékelhető hatásossági (7 napos) populáció alapján értékelt, amely magában foglalta az összes alkalmas randomizált résztvevőt, akik az előre meghatározott ablakon belül véletlenszerűen kiválasztott összes vizsgálati beavatkozási dózist megkapták, és nincs más, a klinikus által meghatározott protokollbeli eltérés.

g. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden kockázati csoportnál a végpont eléréséhez. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

Hatásosság és immunogenitás a 12-15 éves gyermekeknél és serdülőknél – 2 dózis után

A 2. vizsgálat egy kezdeti elemzésében 12-15 éveseknél (a követség medián időtartama több mint 2 hónap a 2. dózist követően), akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1005 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 978 fő közül 16-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés 100% (95%-os konfidenciaintervallum: 75,3-100,0). A fertőzésen akár bizonyítottan átesett, akár még nem fertőződött résztvevőknél a vakcinát kapott 1119 fő között 0 esetről, a placebót kapott 1110 fő között pedig 18 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 78,1-100,0).

Frissített hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID-19 esetekkel, amelyek a vak, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 2. vizsgálat frissített hatásossági elemzésében 12-15 éveseknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 1057 fő közül egy sem fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1030 fő közül 28-an megfertőződtek. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 100% (95%-os CI: 86,8-100,0) volt abban az időszakban, amikor az alfa-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 1119 fő körében 0 esetről, a placebót kapott 1109 fő körében pedig 30 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben is 100% (95%-os CI: 87,5-100,0).

A 2. vizsgálatban elvégezték a SARS-CoV-2 neutralizáló antitesttiterek analízisét a 2. dózist követően 1 hónappal azon résztvevők random válogatású alcsoportjában, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték a SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis beadását követő 1 hónapig. Az analízis során a 12-15 évesek (n = 190) körében nyert válaszokat vetették össze a 16-25 éves korcsoportba tartozó résztvevők körében kapott válaszokkal (n = 170).

A titerek mértani középértékeinek (GMT) aránya a 12-15 éves korcsoport és a 16-25 éves korcsoport összevetésekor 1,76 volt, 1,47-2,10 közötti kétoldalas, 95%-os CI-vel. Az 1,5-szeres non-inferioritás feltétele tehát teljesül, mivel a mértani középértékek arányára [GMR] vonatkozó kétoldalas, 95%-os CI alsó határértéke > 0,67 volt.

Hatásosság és immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél - 2 dózis után

A 3. vizsgálat (Study 3) egy I/II/III. fázisú vizsgálat, amely egy nyílt elrendezésű dóziskereső fázisból (I. fázis) és egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, placebóként fiziológiás sóoldatot alkalmazó placebokontrollos, megfigyelő szempontjából titkosított elrendezésű hatásossági részből (II/III. fázis) áll, amelybe 5-11 éves résztvevőket vontak be. A randomizált oltottak többsége (94,4%) a második dózist az 1. dózis beadása után 19-23 nappal kapta.

A vakcina kezdeti hatásossági eredményeket olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, a 9. táblázat mutatja be. Sem a vakcinacsoportban, sem a placebo csoportban nem figyeltek meg COVID 19-eseteket azoknál a résztvevőknél, akiknél korábban fennállt a SARS-CoV-2-fertőzés.

9. táblázat. A vakcina hatékonysága – A COVID-19 első előfordulása a 2. dózist követő 7. naptól: nincs fertőzésre utaló jel a 2. dózist követő 7. napot megelőzően – II/III. fázis: 5-11 éves gyermekek értékelhető hatékonysági populációja

A COVID-19 első előfordulása a 2. dózis beadása utáni 7. napot követően 5-11 éves gyermekeknél, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
	COVID-19 mRNS Vakcina 10 mikrogramm/dózis N^a=1305 Esetek n^{1b} Megfigyelés ideje^c (n^{2d})	Placebo N^a=663 Esetek n^{1b} Megfigyelés ideje^c (n^{2d})	Vakcina hatásossága % (95%-os CI)
5-11 éves gyermekek	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90.7 (67,7, 98,3)

Megjegyzés: A megerősített eseteket reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) határozták meg, és legalább egy tünet megfelelt a COVID-19-nek [*Eset definíciója: (legalább 1 az alábbiak közül) láz, új vagy

gyakoribb köhögés, új vagy erősebb légszomj, hidegrázás, új vagy erősebb izomfájdalom, újonnan megjelent ízérvésztes vagy szaglászvesztés, torokfájás, hasmenés vagy hányás.]

* Minden olyan résztvevőt beleszámítottak, akiknek nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyítékuk (az utolsó dózis beadása utáni 7 napot megelőzően) a SARS-CoV-2-fertőzésre (vagyis az N-kötő antitest [szérum] negatív volt az 1. viziten és a SARS-CoV-2 nem került kimutatásra a nukleinsav-amplifikációs teszttel (NAAT) [orrkenet] az 1. és 2. viziten), illetve negatív volt a NAAT (orrkenet) bármelyik nem beütemezett viziten a 2. dózis utáni 7. nap előtt.

- a. N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.
- b. n_1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.
- c. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19 esetek felmerülésének időtartama a 2. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.
- d. n_2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

Előre meghatározott hipotézisen alapuló hatásossági elemzéseket végeztek további megerősített COVID 19 esetekkel, amelyek a titkosított elrendezésű, placebokontrollos követés során halmozódtak fel, a 2. dózist követően legfeljebb 6 hónappal a hatásossági populációban.

A 3. vizsgálat hatásossági elemzésében 5-11 éves gyermekeknél, akiknél előzetes fertőzésre utaló bizonyíték nem volt jelen, a Comirnaty-val oltott 2703 fő közül 10 fertőződött meg az oltás után, míg a placebóval oltott 1348 fő közül 42-en fertőződtek meg. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke 88,2% (95% os CI: 76,2-94,7) volt abban az időszakban, amikor a delta-variáns volt az uralkodó keringő törzs. Függetlenül attól, hogy volt-e bizonyíték a korábbi fertőzésre vagy sem, a vakcinát kapott 3018 fő körében 12 esetről, a placebót kapott 1511 fő körében pedig 42 esetről számoltak be. A hatásosságra vonatkozó pontbecslés értéke ebben az esetben 85,7% (95% os CI: 72,4-93,2).

A 3. vizsgálatban a SARS-CoV-2 50%-os neutralizáló titerének (NT50) elemzése 1 hónappal a 2. dózis után a résztvevők véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjában hatékonyságot mutatott ki az immunválaszok immunáthidalásával (immunobridging), összehasonlítva az 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb és 12 évesnél fiatalabb) gyermekeket a 3. vizsgálat II/III. fázisában a 16-25 éves résztvevőkkel a 2. vizsgálat II/III. fázisában, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis után 1 hónapig, teljesíti az előre meghatározott immunáthidalás kritériumait mind a geometriai átlagarány (GMR), mind a szeroválasz különbség tekintetében; a szeroválaszt úgy határozták meg, hogy legalább 4-szeres növekedés van jelen a SARS-CoV-2 NT50-értékében a kiindulási értékhez képest (1. dóziselőtt).

A SARS-CoV-2 NT50 GMR-értéke 1 hónappal a 2. dózis után 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és a 16-25 éves fiatal felnőtteknél összehasonlítva 1,04 volt (kétoldalas 95%-os CI: 0,93-1,18). Azoknál a résztvevőknél, akiknél nem volt igazolható korábbi SARS-CoV-2-fertőzés a 2. dózisbeadása után 1 hónapig a 2. dózisbeadása után a szeroválasz aránya a következő volt: 5-11 éves gyermekeknél 99,2% és a 16-25 éves résztvevőknél 99,2%. A szeroválasszal rendelkező résztvevők arányának különbsége a 2 korcsoport között (gyermekek – fiatal felnőttek) 0,0% volt (kétoldalas 95%-os CI: -2,0%-2,2%). Ezt az információt a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat. Az 50%-os neutralizáló titer geometriai átlagarányának összefoglalása és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása 5-11 éves gyermekeknél (3. vizsgálat) és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat) – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 2. dózis alkalmazása után 1 hónappig – immunáthidalo alcsoport – II/III. fázis – értékelhető immunogenitási populáció

		COVID-19 mRNS vakcina		5-11 éves/ 16-25 éves	
		10 mikrogramm/adag 5-11 éves N ^a =264	30 mikrogramm/adag 16-25 éves N ^a =253		
	Időpont^b	GMT^c (95%-os CI^c)	GMT^c (95%-os CI^c)	GMR^d (95%-os CI^d)	Megfelelt az immunológiai áthidaloási célnek^e (I/N)
Geometriai átlag 50%-os neutralizáló titer^f (GMT^c)	1 hónappal a 2. dózis után	1197,6 (1106,1, 1296,6)	1146,5 (1045,5, 1257,2)	1.04 (0,93, 1,18)	I
	Időpont^b	n^g (%) (95%-os CI^h)	n^g (%) (95%-os CI^h)	Difference %ⁱ (95%-os CI^j)	Megfelelt az immunológiai áthidaloási célnek^k (I/N)
Szeroválasz aránya (%) 50%-os neutralizáló titer esetén^f	1 hónappal a 2. dózis után	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	I

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónappig) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózisbeadásakor végzett viziten és a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónappig, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózisbeadása utáni vérvételt követő 1 hónappig), és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

Megjegyzés: A szeroválaszt úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dóziselőtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szeroválasznak minősül.

- N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az oltás előtt és a 2. dózisbeadása után 1 hónappal. Ezeket az értékeket a szeroválasz arányának százalékos számításánál is használt nevezők.
- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (5-11 éves kor mínusz 16-25 éves kor) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.
- A GMT-n alapuló immunológiai áthidaloást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayereken olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumhígítás, amelynél a vírus 50%-a neutralizálódik.
- n = Azon résztvevők száma, akik szeroválással rendelkeznek az NT50 alapján 1 hónappal a 2. dózis után.
- Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- Az arányok eltérése százalékban kifejezve (5-11 éves kor mínusz 16-25 év).
- Kétoldalas CI, a Miettinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.

- k. A szeroválaszarányon alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválasz különbségre vonatkozóan -10,0%-nál nagyobb.

Immunogenitás 5-11 éves (azaz 5 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb) gyermekeknél – emlékeztető dózis után

A 3. vizsgálatban (Study 3) 401, random kiválasztott résztvevő kapott Comirnaty emlékeztető dózist. Az emlékeztető dózis hatásosságára 5-11 éves gyermekeknél az immunogenitásból következtethetünk. Az immunogenitást az NT50 alkalmazásával értékelték a referencia SARS-CoV-2 törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az emlékeztető dózis beadása után 1 hónappal mért NT50 és az emlékeztető dózis beadása előtti érték összehasonlításával végzett elemzések azt mutatják, hogy a GMT jelentős mértékben emelkedett olyan 5-11 éves gyermekeknél, akiknél nem állt fenn szerológiai vagy virológiai bizonyíték korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre a 2. dózis és az emlékeztető dózis után 1 hónapig. Az elemzés összefoglalása a 11. táblázatban látható.

11. táblázat. A geometriai átlag titer értékek – NT50 – összefoglalása – a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel – II/III. fázis – immunogenitási csoport – 5-11 éves gyermekeknél – értékelhető immunogenitási populáció

	Mintavétel időpontja ^a		Az emlékeztető dózis után 1 hónappal / a 2. dózis után 1 hónappal
	Az emlékeztető dózis után 1 hónappal (n ^b =67)	A 2. dózis után 1 hónappal (n ^b =96)	
Módszer (assay)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMT ^c (95%-os CI ^c)	GMR ^d (95%-os CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizáló assay - NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

- Protokollban meghatározott időzítés a vérminta vételéhez.
- n = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott assay esetén egy adott dózis esetén / mintavételi időpontban.
- A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times \text{LLOQ}$ -ra állítottuk.
- A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titek (az emlékeztető dózis után 1 hónappal mínusz a 2. dózis után 1 hónappal) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.

Egy 3 dózissal álló első vakcinaszorozat hatásossága és immunogenitása csecsemőknél és gyermekeknél 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig

A 3. vizsgálat (Study 3) hatásossági elemzését olyan résztvevőknél (életkor: 6 hónap – 4 év) végezték el, akik megkapták a vizsgálati készítmény mindhárom dózisát a titkosított besorolású utánkövetési időszakban (873 résztvevő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 381 résztvevő a placebo csoportban, 2:1 randomizálási arány), amikor a SARS-CoV-2 Omicron variánsa (BA.2) volt az uralkodó variáns (2022. június 17-i határideig gyűjtött adatok alapján).

A 3. dózis beadása utáni vakcina hatásossági eredmények a 6 hónap – 4 év életkori tartományban lévő résztvevőknél a 12. táblázatban láthatók.

12. táblázat. A vakcina hatásossága – Az első COVID-19-eset megjelenése a 3. dózis beadása utáni 7. naptól – titkosított besorolású utánkövetési időszak – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 3. dózis utáni 7. nap előtt – II/III. fázis, a 6 hónap – 4 év korcsoportban – értékelhető hatásossági (3 dózis) populáció

Az első COVID-19-eset megjelenése a 3. dózis beadása utáni 7. naptól, korábbi SARS-CoV-2-fertőzés bizonyítéka nélkül*			
Alcsoport	COVID-19 mRNS Vakcina 3 mikrogramm/adag N^a=873 Esetek n¹^b Megfigyelési idő^c (n²^d)	Placebo N^a=381 Esetek n¹^b Megfigyelési idő^c (n²^d)	Vakcina hatásossága % (95%-os CI^e)
6 hónap – 4 év korcsoport ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
2-4 évesek	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
6-23 hónaposak	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)

Rövidítések: NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2; VE= Vakcina hatásossága.

*Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték (a 3. dózis beadása utáni 7. nap előtt) korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre (azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózis beadásakor, a 2. dózis beadása után 1 hónappal (ha alkalmazható) és a 3. dózis beadása után 1 hónappal végzett viziten, a SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orttampon] vizsgálattal az 1. dózis 2. dózis és 3. dózis beadásakor végzett viziten és egyik nem tervezett viziten sem a 3. dózis beadása utáni 7. nap előtt), és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

a. N = A meghatározott csoportban a résztvevők száma.

b. n1 = A célkitűzés definícióját elérő résztvevők száma.

c. Teljes megfigyelési idő 1000 személyévben a meghatározott végpontra, minden résztvevőnél, ahol fennállt a végpont elérésnek kockázata. A COVID-19-esetek felmerülésének időtartama a 3. dózis utáni 7. naptól a megfigyelési idő végéig tart.

d. n2 = Kockázatnak kitett résztvevők száma a végpont eléréséhez.

e. A VE kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát (CI) a Clopper–Pearson-módszerrel számolták ki, a megfigyelési idő szerint korrigálva.

A vakcina hatásossága hasonló volt azoknál a résztvevőknél, akinél korábbi SARS-CoV-2-fertőzés igazolható volt vagy nem igazolódott, és azoknál, akinél korábbi SARS-CoV-2-fertőzés nem igazolódott.

A súlyos COVID-19-betegség feltételei (a vizsgálati tervben leírtak szerint az FDA meghatározása alapján, és gyermekekre módosítva) 12 esetben teljesültek (8 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 4 fő a placebocsoportban) a 6 hónap – 4 év korcsoportban. A 6-23 hónapos résztvevők között a súlyos COVID-19-betegség feltételei 3 esetben teljesültek (2 fő a COVID-19 mRNS vakcina csoportban és 1 fő a placebocsoportban).

Immunogenitási elemzést végeztek a 3. vizsgálat (Study 3) 82 résztvevőből (6-23 hónapos) álló immunáthidáló alcsoportján és a 3. vizsgálat 143 résztvevőjénél (2-4 éves), a résztvevőknél nem volt fertőzésre utaló jel a 3. dózis beadása után 1 hónapig a 2022. április 29-i határideig gyűjtött adatok alapján.

A SARS-CoV-2 neutralizáló antitestek titerének 50%-os értékét (NT50) hasonlították össze a 3. vizsgálat (Study 3) II/III. fázisú szakaszának immunogenitási alcsoportjának 6-23 hónapos és 2-4 éves résztvevői között a 3 dózissal álló első vakcinaszorozat után 1 hónappal és a 2. vizsgálat (Study 2) II/III. fázisú szakaszának véletlenszerűen kiválasztott alcsoportjának 16-25 éves résztvevői között a 2 dózissal álló első vakcinaszorozat beadása után 1 hónappal mikroneutralizációs assay alkalmazásával a referencia törzshöz viszonyítva (USA_WA1/2020). Az elsődleges immunológiai áthidáló elemzések során összehasonlították a geometriai átlag titer (a geometriai átlagarány [GMR])

alkalmazásával) és a szeroválás (úgy definiálják, mint az 1. dózis előtti értékhez képest legalább 4-szeres emelkedés a SARS-CoV-2 NT50 értékében) arányát az értékelhető immunogenitási populációban SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jelet nem mutató résztvevőknél a 3. dózis beadása után 1 hónappal 6-23 hónapos résztvevőknél és 2-4 éves résztvevőknél, valamint a 2. dózis beadása után 1 hónapig 16-25 éves résztvevőknél. Az immunológiai áthidalás előre meghatározott feltételei teljesültek a GMR-értékre és a szeroválás különbségére vonatkozóan is mindkét korcsoportban (13. táblázat).

13. táblázat. SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) és a szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbségének összehasonlítása a vakcinaszorozat után 1 hónappal – immunáthidaló alcsoport a 6 hónap – 4 év korcsoportban (3. vizsgálat) a 3. dózis beadása után 1 hónappal és 16-25 éves résztvevőknél (2. vizsgálat) a 2. dózis beadása után 1 hónappal – a résztvevőknél nem volt SARS-CoV-2-fertőzésre utaló jel – értékelhető immunogenitási populáció

SARS-CoV-2 geometriai átlag titer értékek (NT50) a vakcinaszorozat után 1 hónappal						
SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) ^e						
Életkor	N ^a	GMT ^b (95%- os CI ^b) (a 3. dózis beadása után 1 hónappal)	Életkor	N ^a	GMT ^b (95%- os CI ^b) (a 2. dózis beadása után 1 hónappal)	GMR ^{c,d} (95%-os CI)
2-4 évesek	143	1535,2 (1388,2, 1697,8)	16-25 évesek	170	1180,0 (1066,6, 1305,4)	2-4 évesek /16-25 évesek 1,30 (1,13, 1,50)
6-23 hónaposak	82	1406,5 (1211,3, 1633,1)	16-25 évesek	170	1180,0 (1066,6, 1305,4)	6-23 hónaposak /16-25 évesek 1,19 (1,00, 1,42)
A szeroválással rendelkező résztvevők százalékos aránybeli különbsége a vakcinaszorozat után 1 hónappal						
SARS-CoV-2 neutralizációs próba - NT50 (titer) ^e						
Életkor	N ^a	n ^f (%) (95%- os CI ^g) (a 3. dózis beadása után 1 hónappal)	Életkor	N ^a	n ^f (%) (95%- os CI ^g) (a 2. dózis beadása után 1 hónappal)	A szeroválással rendelkezők aránybeli különbsége % ^h (95 %-os CI ^j)
2-4 évesek	141	141(100,0) (97,4, 100,0)	16-25 évesek	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	2-4 évesek /16-25 évesek 1,2 (1,5, 4,2)
6-23 hónaposak	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	16-25 évesek	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	6-23 hónaposak /16-25 évesek 1,2 (3,4, 4,2)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; GMR = geometriai átlag arány; GMT = geometriai átlag titer; LLOQ = a mennyiségi meghatározás alsó határa; NAAT = nukleinsav-amplifikációs teszt; N-kötés = SARS-CoV-2 nukleoprotein-kötés; NT50 = 50%-os neutralizáló titer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2.

Megjegyzés: Azokat a résztvevőket vonták be az elemzésbe, akiknél nem volt szerológiai vagy virológiai bizonyíték [(a 2. dózis beadása utáni vérvételt követő 1 hónapig a 2. vizsgálatban (Study 2) vagy a 3. dózis beadása utáni vérvételt követő 1 hónapig a 3. vizsgálatban (Study 3))] korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre [(azaz N-kötő antitest [szérum] negatív az 1. dózis beadásakor, a 3. dózis beadásakor a 3. vizsgálatban (Study 3) és a 2. dózis beadása után 1 hónappal a 2. vizsgálatban (Study 2) vagy a 3. dózis beadása után 1 hónappal a 3. vizsgálatban (Study 3), SARS-CoV-2 nem igazolódott NAAT [orrtampon] vizsgálattal az 1. dózis 2. dózis és 3. dózis beadásakor végzett viziten és egyik nem tervezett viziten sem a 2. dózis beadása után 1 hónapig a

2. vizsgálatban (Study 2) vagy a 3. dózis beadása utáni vérvételt követő 1 hónapig a 3. vizsgálatban (Study 3)], és kórelőzményében nem szerepel COVID-19.

Megjegyzés: A szeroválást úgy definiáljuk, mint a kiindulási (az 1. dózis előtti) értékhez képest ≥ 4 -szeres emelkedést. Ha a kiindulási érték az LLOQ alatt van, oltás utáni $\geq 4 \times$ LLOQ vizsgálati eredmény szeroválásnak minősül.

- a. N = az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott próba alapján az adott dózis/mintavételi időpont esetén a geometriai átlag titer esetén és az érvényes és határozott vizsgálati eredményekkel rendelkező résztvevők száma az adott próba alapján kiinduláskor és adott dózis/mintavételi időpont esetén a szeroválás alapján.
- b. A GMT-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek és a megfelelő CI-k átlagos logaritmusának hatványozásával számítottuk ki (Student t-eloszlás alapján). Az LLOQ alatti vizsgálati eredményeket $0,5 \times$ LLOQ-ra állítottuk.
- c. A GMR-eket és a kétoldalas 95%-os CI-eket a titerek (fiatalabb korcsoport mínusz a 16-25 éves korcsoport) logaritmus és a megfelelő CI (Student t-eloszlás alapján) átlagos különbségének hatványozásával számítottuk ki.
- d. Minden fiatalabb korcsoportban (2-4 éves, 6-23 hónapos) a geometriai átlagarányon (GMR) alapuló immunológiai áthidalást akkor állapítjuk meg, ha a GMR kétoldalas 95%-os CI-értékének alsó határa nagyobb, mint 0,67, és a GMR pontbecslése $\geq 0,8$.
- e. A SARS-CoV-2 NT50-et a SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay segítségével határoztuk meg. A vizsgálat az USA_WA1/2020 törzsből származó fluoreszcens riporter vírust használ, és a vírusneutralizációt Vero-sejt-monolayeren olvastuk le. Az NT50 minta a reciprok szérumszámítás, amelyenél a vírus 50%-a neutralizálódik.
- f. n = Azon résztvevők száma, akik szeroválással rendelkeznek az adott próba alapján az adott dózis/mintavételi időpont esetén.
- g. Pontos kétoldalas CI a Clopper és Pearson módszer alapján.
- h. Az arányok eltérése százalékban kifejezve (fiatalabb korcsoport mínusz 16-25 év).
- i. Kétoldalas CI, a Miettinen és Nurminen módszer alapján az arányok különbségére, százalékban kifejezve.
- j. Minden fiatalabb korcsoportban (2-4 éves, 6-23 hónapos) szeroválás alapján alapuló immunológiai áthidalást akkor valósul meg, ha a kétoldalas 95%-os CI alsó határa a szeroválás különbségére vonatkozóan -10,0%-nál nagyobb, feltéve, hogy a GMR-en alapuló alapuló immunológiai áthidalás feltételei teljesülnek

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a COVID-19 megelőzésére szánt Comirnaty vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

A Comirnaty-t intramuscularisan kapó patkányoknál (hetente egyszer 3 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt) a beadás helyén ödéma és bőrpír, valamint emelkedett fehérvérsejtszám (köztük bazofilek és eozinofilek) jelentkező összhangban a gyulladásszerű reakcióval, valamint a portális hepatociták vakuolizációja, májkárosodásra utaló jelek nélkül. Ezek a hatások reverzibilisek voltak.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Nem végeztek genotoxicitási vagy karcinogenitási vizsgálatot. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem fejtenek ki genotoxicitási hatást.

A reprodukcióra kifejtett toxicitás

A reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitást patkányoknál vizsgálták egy kombinált termékenységi és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatban, ahol a nőstény patkányok a párzás előtt és a gesztáció alatt Comirnaty-t kaptak intramuscularisan (hetente egyszer 4 teljes humán dózist, ami viszonylagosan magasabb vérszintet ér el a testtömeg-különbségek miatt a párzás előtti 21. nap és a 20. gesztációs nap között). Az anyaállatoknál SARS-CoV-2 neutralizáló antitest válaszok voltak megfigyelhetők a párzás előtől a vizsgálat végéig, a szülést követő 21. napig, valamint a magzatoknál és az utódoknál is. Vakcinával összefüggő hatás nem volt megfigyelhető a nőstények termékenységre, vemhességére, az embriofötális fejlődésre vagy az utódok fejlődésére. A Comirnaty esetén nem állnak rendelkezésre adatok a placentaris átjutással vagy az anyatejbe történő kiválasztással kapcsolatban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

((4-hidroxi-butil)azanedil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
koleszterin
trometamol
trometamol-hidroklorid
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt anyagokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg:

Fagyasztott injekciós üveg

18 hónapig tárolható -90 °C és -60 °C között.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

Kiolvasztott injekciós üveg

+2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 10 hétig lehet tárolni a 18 hónapos lejáratú időn belül.

- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten való tároláshoz az elhelyezéskor a frissített lejáratú időt rá kell írni a külső dobozra, és a vakcinát a frissített lejáratú idő előtt fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Az eredeti lejáratú időt át kell húzni.
- Ha a vakcinát +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten veszi át, +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. Ellenőrizze, hogy a lejáratú idő a külső dobozon frissítve lett, és megfelel a hűtőszekrényben való tárolásra vonatkozó lejáratú időnek, és hogy az eredeti lejáratú idő át lett húzva.

A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, +8 °C és +30 °C között.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Ha a vakcina egyszer kiolvadt, nem szabad újra lefagyasztani.

Hűtve tárolás alatti hőmérséklet-túllépések

- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a felbontatlan injekciós üvegben a vakcina -2 °C és $+2\text{ °C}$ között tárolva 10 hétig stabil, a $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti tárolási hőmérsékletre vonatkozó 10 hetes tárolási időszakon belül.
- A stabilitási adatok arra engednek következtetni, hogy a vakcina $+8\text{ °C}$ és $+30\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 24 óráig tárolható, ebbe beletartozik az injekciós gumidugó első átszúrásától számított maximum 12 óra.

Ez az információ csak ideiglenes hőmérséklet-túllépés esetén hivatott tájékoztatást nyújtani az egészségügyi szakemberek részére.

Hígított készítmény

A készítmény hígítás utáni kémiai és valós fizikai stabilitását 12 órán át mutatták ki $+2\text{ °C}$ és $+30\text{ °C}$ között, nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) injekcióhoz való oldatával történő hígítás után, ami legfeljebb 6 óras szállítási időt foglal magában. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve ha a hígítási eljárás kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig a tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tárolás során minimálisan szabad kitenni mesterséges fénynek, és kerülni kell, hogy a készítményt közvetlen napfény vagy ultraibolya fény érje.

A készítmény kiolvasztás és hígítás utáni tárolási körülményeiről lásd a 6.3. pontot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,4 ml koncentrátum diszperziós injekcióhoz készítményt tartalmazó 2 ml-es átlátszó, többadagos injekciós üveg (I-es típusú üveg), dugóval (szintetikus bróm-butil gumi), és egy alumínium plombával ellátott gesztenyebarna lepattintható műanyag kupakkal lezárva. 10 adag injekciós üvegenként, lásd 6.6 pont.

Kiszerelés: 10 db injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **gesztenyebarna műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (6 hónap – 4 éves csecsemők és gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 2 órát is igénybe

- vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratí idít a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget +2 °C és +8 °C között **10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratí idít (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.
- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtfehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **2,2 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aszeptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 2,2 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán** belül.
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt 6 hónap – 4 éves csecsemőknek és gyermekeknek.
10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/024

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.
A legutóbbi megújítás dátuma: 2022. október 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártóinak neve és címe

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Németország

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Írország

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burt Road
Andover, MA 01810
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása**

Az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia

időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY 30 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A hígítás után mindegyik injekciós üveg 6 adagot tartalmaz, amelyek 0,3 ml-esek.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, koleszterin, kálium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, szacharóz, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid, sósav

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz
195 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intramuscularis alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

Használat előtt hígítsa fel mindegyik injekciós üveg tartalmát 1,8 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 1 hónap. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hígítás előtt -90 °C és -60 °C között tárolandó, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban.

Hígítás után +2 °C és +30 °C között kell tárolni, és 6 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY 30 µg steril koncentrátum
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Hígítás után 6, egyenként 30 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (10 injekciós üveg)
DOBOZ (195 injekciós üveg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció
felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egyadagos injekciós üveg

Mindegyik injekciós üveg 1 (0,3 ml-es) adagot tartalmaz.

Többadagos injekciós üveg

Mindegyik injekciós üveg 6 (egyenként 0,3 ml-es) adagot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós injekció

Egyadagos injekciós üveg

10 db egyadagos injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg

10 db többadagos injekciós üveg

195 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis alkalmazásra.
Felhasználás előtt ne hígítsa fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejárató idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejárató időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Többadagos injekciós üveg

A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C között kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Egyadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/013

Többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/002 10 db többadagos injekciós üveg
EU/1/20/1528/003 195 db többadagos injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG
SZEMPONTJÁBÓL**

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY 30 µg injekció
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Ne hígítsa fel.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Egyadagos injekciós üveg
1 adag

Többadagos injekciós üveg
6, egyenként 30 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Többadagos injekciós üveg
Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (10 injekciós üveg)
DOBOZ (195 injekciós üveg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
5-11 éves gyermekek
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A hígítás után mindegyik injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek 0,2 ml-esek.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz
10 db többadagos injekciós üveg
195 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intramuscularis alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

Használat előtt hígítsa fel mindegyik injekciós üveg tartalmát 1,3 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Hígítás után +2 °C és +30 °C között kell tárolni, és 12 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/004 10 db többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/005 195 db többadagos injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY 10 µg steril koncentrátum
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Hígítás után 10, egyenként 10 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
csecsemők és gyermekek 6 hónaptól az 5. életév betöltéséig
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A hígítás után mindegyik injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek 0,2 ml-esek.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz
10 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intramuscularis alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

Használat előtt hígítsa fel mindegyik injekciós üveg tartalmát 2,2 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Hígítás után +2 °C és +30 °C között kell tárolni, és 12 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY 3 µg steril koncentrátum
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Hígítás után 10, egyenként 3 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (10 injekciós üveg)
DOBOZ (195 injekciós üveg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció
felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/riltozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik injekciós üveg 6 adagot tartalmaz, amelyek 0,3 ml-esek.
Egy adag 15 mikrogramm tozinameránt és 15 mikrogramm riltozinameránt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós injekció
10 db többadagos injekciós üveg
195 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis alkalmazásra.
Felhasználás előtt ne hígítsa fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C között kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/006 10 db többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/007 195 db többadagos injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 15/15 µg injekció
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/riltozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Ne hígítsa fel.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6, egyenként 15/15 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (10 injekciós üveg)
DOBOZ (195 injekciós üveg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció
felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/famtozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy adag 15 mikrogramm tozinameránt és 15 mikrogramm famtozinameránt tartalmaz.

Egyadagos injekciós üveg

Mindegyik injekciós üveg 1 (0,3 ml-es) adagot tartalmaz.

Többadagos injekciós üveg

Mindegyik injekciós üveg 6 (egyenként 0,3 ml-es) adagot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós injekció

Egyadagos injekciós üveg

10 db egyadagos injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg

10 db többadagos injekciós üveg

195 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis alkalmazásra.
Felhasználás előtt ne hígítsa fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Többadagos injekciós üveg

A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C között kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Egyadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/014

Többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/008 10 db többadagos injekciós üveg
EU/1/20/1528/009 195 db többadagos injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG
SZEMPONTJÁBÓL**

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg injekció
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/famtozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Ne hígítsa fel.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Egyadagos injekciós üveg
1 adag

Többadagos injekciós üveg
6, egyenként 15/15 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Többadagos injekciós üveg
Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (10 injekciós üveg)
DOBOZ (195 injekciós üveg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
5-11 éves gyermekek
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/famtozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A hígítás után mindegyik injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek 0,2 ml-esek.
Egy adag 5 mikrogramm tozinameránt és 5 mikrogramm famtozinameránt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz
10 db többadagos injekciós üveg
195 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intramuscularis alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

Használat előtt hígítsa fel mindegyik injekciós üveg tartalmát 1,3 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Hígítás után +2 °C és +30 °C között kell tárolni, és 12 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/011 10 db többadagos injekciós üveg
EU/1/20/1528/012 195 db többadagos injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg steril koncentrátum
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/famtozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Hígítás után 10, egyenként 5/5 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag diszperziós injekció
5-11 éves gyermekek
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/famtozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy adag 5 mikrogramm tozinameránt és 5 mikrogramm famtozinameránt tartalmaz.

Egyadagos injekciós üveg

Mindegyik injekciós üveg 1 (0,3 ml-es) adagot tartalmaz.

Többadagos injekciós üveg

Mindegyik injekciós üveg 6 (egyenként 0,3 ml-es) adagot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós injekció

Egyadagos injekciós üveg

10 db egyadagos injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg

10 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis alkalmazásra.
Felhasználás előtt ne hígítsa fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Többadagos injekciós üveg

A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C között kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Egyadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/015

Többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg injekció
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/famtozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Ne hígítsa fel.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Egyadagos injekciós üveg
1 adag

Többadagos injekciós üveg
6, egyenként 5/5 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Többadagos injekciós üveg
Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
csecsemők és gyermekek 6 hónaptól az 5. életév betöltéséig
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/famtozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A hígítás után mindegyik injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek 0,2 ml-esek.
Egy adag 1,5 mikrogramm tozinameránt és 1,5 mikrogramm famtozinameránt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz
10 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intramuscularis alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

Használat előtt hígítsa fel mindegyik injekciós üveg tartalmát 2,2 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Hígítás után +2 °C és +30 °C között kell tárolni, és 12 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/017

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg steril koncentrátum
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/famtozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Hígítás után 10, egyenként 1.5/1.5 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (10 injekciós üveg)
DOBOZ (195 injekciós üveg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció
felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők
COVID-19 mRNS vakcina
raxtozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy adag 30 mikrogramm raxtozinameránt tartalmaz.

Egyadagos injekciós üveg

Mindegyik injekciós üveg 1 (0,3 ml-es) adagot tartalmaz.

Többadagos injekciós üveg

Mindegyik injekciós üveg 6 (egyenként 0,3 ml-es) adagot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós injekció

Egyadagos injekciós üveg

10 db egyadagos injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg

10 db többadagos injekciós üveg

195 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis alkalmazásra.
Felhasználás előtt ne hígítsa fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Többadagos injekciós üveg

A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C között kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Egyadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/018

Többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/019 10 db többadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/020 195 db többadagos injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg injekció
COVID-19 mRNS vakcina
raxtozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Ne hígítsa fel.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Egyadagos injekciós üveg
1 adag

Többadagos injekciós üveg
6, egyenként 30 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Többadagos injekciós üveg
Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
5-11 éves gyermekek
COVID-19 mRNS vakcina
raxtozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A hígítás után mindegyik injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek 0,2 ml-esek.
Egy adag 10 mikrogramm raxtozinameránt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz
10 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intramuscularis alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

Használat előtt hígítsa fel mindegyik injekciós üveg tartalmát 1,3 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Hígítás után +2 °C és +30 °C között kell tárolni, és 12 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/021

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg steril koncentrátum
COVID-19 mRNS vakcina
raxtozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Hígítás után 10, egyenként 10 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag diszperziós injekció
5-11 éves gyermekek
COVID-19 mRNS vakcina
raxtozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy adag 10 mikrogramm raxtozinameránt tartalmaz.

Egyadagos injekciós üveg

Mindegyik injekciós üveg 1 (0,3 ml-es) adagot tartalmaz.

Többadagos injekciós üveg

Mindegyik injekciós üveg 6 (egyenként 0,3 ml-es) adagot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós injekció

Egyadagos injekciós üveg

10 db egyadagos injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg

10 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis alkalmazásra.
Felhasználás előtt ne hígítsa fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Többadagos injekciós üveg

A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C között kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Egyadagos injekciós üveg

EU/1/20/1528/022

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG
SZEMPONTJÁBÓL**

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm injekció
COVID-19 mRNS vakcina
raxtozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Ne hígítsa fel.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Egyadagos injekciós üveg
1 adag

Többadagos injekciós üveg
6, egyenként 10 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Többadagos injekciós üveg
Megsemmisítés időpontja:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz
csecsemők és gyermekek 6 hónaptól az 5. életév betöltéséig
COVID-19 mRNS vakcina
raxtozinamerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A hígítás után mindegyik injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek 0,2 ml-esek.
Egy adag 3 mikrogramm raxtozinameránt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, koleszterin, trometamol, trometamol-hidroklorid,
szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum diszperziós injekcióhoz
10 db többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intramuscularis alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!



További tájékoztatásért olvassa le.
www.comirnatyglobal.com

Használat előtt hígítsa fel mindegyik injekciós üveg tartalmát 2,2 ml mennyiségű 9 mg/ml-es
(0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP (-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten)

Lejáratási idő +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten:

(Maximum 10 hét. Húzza át a korábbi lejáratási időt!)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Kézhezvétel után +2 °C és +8 °C között tárolandó. Ne fagyassza le újra.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Hígítás után +2 °C és +30 °C között kell tárolni, és 12 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1528/024

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg steril koncentrátum
COVID-19 mRNS vakcina
raxtozinamerán
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Hígítás után 10, egyenként 3 mikrogrammos adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Megsemmisítés időpontja:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty 30 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz Felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők COVID-19 mRNS vakcina tozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál.

A Comirnaty 30 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz felnőtteknek, illetve gyermekeknek és serdülőknek adható 12 éves kortól.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vészejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat Önnek COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty-t

- ha allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel Önnél.

- ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha viszont csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki Önnél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart a védőhatás.

Lehetséges, hogy a Comirnaty hatása gyengébb lehet gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél. Ha Ön gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty-adagokat kaphat. Ilyen esetekben továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül az Önnel szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten az Ön számára megfelelő lehetőségekről beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty 30 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz felnőttek és 12 évnél idősebb gyermekek és serdülők számára javasolt.

A 6 hónapos és idősebb csecsemők és 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára elérhetők gyermekgyógyászati kiszerezések. A részleteket lásd a az egyéb kiszerezések betegtájékoztatójában.

A vakcina nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a vakcina alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának, az ellátását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének.

A Comirnaty terhesség alatt is alkalmazható. A Comirnaty-val a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nőktől származó nagy mennyiségű információ nem mutatott kedvezőtlen hatást sem a terhesség lefolyására, sem az újszülöttre nézve. Bár az első trimeszterben alkalmazott oltás terheségre vagy az újszülöttre gyakorolt hatásairól egyelőre kevés információ áll rendelkezésre, a vetélés kockázatát illetően nem tapasztaltak változást.

A Comirnaty alkalmazható a szoptatás idején.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne, várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

A Comirnaty káliumot és nátriumot tartalmaz

Ez a vakcina kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

Ez a vakcina kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty-t?

A Comirnaty-t hígítás után 0,3 ml-es injekció formájában kell beadni a felkar egyik izmába.

1 injekciót fog kapni, függetlenül attól, hogy kapott-e korábban COVID-19-oltást.

Ha kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty-adagot.

Károsodott immunrendszerű személyek további Comirnaty-adagokat kaphatnak.

A Comirnaty alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- fájdalom és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Ezen mellékhatások némelyike kissé gyakoribb volt a 12-15 évesek körében, mint a felnőtteknél.

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- bőrpirosodás az injekció beadásának helyén
- hányinger, hányás
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés
- csökkent étvágy
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltotknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászásszerű érzés (parestézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejárattal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolandó. A bontatlan injekciós üvegek -25 °C és -15 °C közötti hőmérsékleten egy alkalommal legfeljebb 2 hétig tárolhatók és szállíthatók, illetve visszahelyezhetők -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékletre, a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 195 injekciós üvegből álló csomag felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 3 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C}$ -on) 30 perc alatt.

Ultra alacsony hőmérsékleten ($< -60\text{ °C}$) tárolt, fagyasztott injekciós üvegek szállítása

- **Zárt fedelű injekciós üvegek:** az ultra alacsony hőmérsékletéről ($< -60\text{ °C}$) kivett, 195 injekciós üveget tartalmazó tálcákat legfeljebb 5 percig tárolhatjuk legfeljebb $+25\text{ °C}$ hőmérsékleten.
- **Felbontott fedelű injekciós üvegek:** az ultra alacsony hőmérsékletéről ($< -60\text{ °C}$) kivett tálcákat és a kevesebb mint 195 injekciós üveget tartalmazó tálcákat legfeljebb 3 percig tárolhatjuk legfeljebb 25 °C hőmérsékleten.
- Az injekciós üvegek tartalmazó tálcáknak a legfeljebb $+25\text{ °C}$ hőmérsékletéről a fagyasztott

tárolási helyre történő visszahelyezésekor a fagyasztott tárolási helyen kell maradniuk legalább 2 órán át azok ismételt kivétele előtt.

A -25 °C és -15 °C között tárolt, fagyasztott injekciós üvegek szállítása

- A fagyasztott (-25 °C és -15 °C között tárolt), zárt fedelű injekciós üvegeket (195 darab) tartalmazó tálcákat a tárolási helyükről történő kivétel után legfeljebb 3 percig tarthatjuk legfeljebb +25 °C hőmérsékleten.
- A fagyasztott (-25 °C és -15 °C között tárolt), felbontott fedelű injekciós üvegeket tartalmazó tálcákat vagy 195 injekciós üvegnél kevesebbet tartalmazó tálcákat a tárolási helyükről történő kivétel után legfeljebb 1 percig tárolhatjuk legfeljebb +25 °C hőmérsékleten.

Ha egy injekciós üveget eltávolítottak a tálcájáról, felhasználás céljából ki kell olvasztani.

Kiolvadás után a vakcinát fel kell hígítani és azonnal fel kell használni. Azonban a használat közbeni stabilitásra vonatkozó adatok kimutatták, hogy a fagyasztóból történő kivétel után a hígítatlan vakcina a felhasználás előtt legfeljebb 1 hónapig tárolható +2 °C és +8 °C között a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően. Az 1 hónapos időtartamon belül, amikor a vakcina +2 °C és +8 °C között tárolható, legfeljebb 48 óra használható fel a szállításra. A felbontatlan vakcina felhasználás előtt legfeljebb 2 óráig tárolható legfeljebb +30 °C-on.

A kiolvadott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni és szállítani a vakcinát, és 6 órán belül fel kell használni. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

A mélyhűtőből történő kivétel és a hígítás után az injekciós üvegekre fel kell írni az új megsemmisítési napot és időpontot. Kiolvadás után tilos újra lefagyasztani a vakcinát.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett tozinamerán. A hígítás után az injekciós üveg 6 adagot tartalmaz, amelyek 0,3 ml-esek, és 30 mikrogramm tozinameránt tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxi-butil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - kálium-klorid
 - kálium-dihidrogén-foszfát
 - nátrium-klorid
 - dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz
 - nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
 - sósav (a pH beállításához)

Milyen a Comirnaty külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtfehér diszperzió (pH= 6,9-7,9) egy többadagos, 6 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható lila műanyag kupakkal van lezárva.

A csomag tartalma: 195 db injekciós üveg

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Németország

Tel.: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegtájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hígítás után adja be a Comirnaty-t intramuscularisan egyetlen 0,3 ml-es adagban, a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty-t a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty-t egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról, hogy az injekciós üvegen lila műanyag kupak található, és a termék neve Comirnaty 30 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (12 éves és idősebb személyek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknev látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveget fagyasztva kell tárolni, és a hígítás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 195 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 3 órát is igénybe vehet. Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on, azonnali felhasználáshoz.
- A felbontatlan injekciós üveget +2 °C és +8 °C között **1 hónapig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratási időt (EXP) megelőzően. Az 1 hónapon belül, amikor a vakcina +2 °C és +8 °C között tárolható, legfeljebb 48 óra használható fel a szállításra.
- A hígítás előtt hagyja, hogy a kiolvadt injekciós üvegek elérjék a szobahőmérsékletet. A felbontatlan injekciós üveget maximum 2 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- A hígítás előtt óvatosan fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget 10-szer. Ne rázza.
- A hígítás előtt a kiolvadt diszperzió átlátszatlan, fehér vagy törtfehér amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **1,8 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aszeptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 1,8 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **6 órán** belül (beleértve a szállítás idejét is).
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,25 ml-t tartalmaz, melyből 6, egyenként 0,3 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty-t.
6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 6 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció Felnőttek és 12 év feletti gyermekek és serdülők COVID-19 mRNS vakcina tozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál.

A Comirnaty 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció felnőtteknek, illetve gyermekeknek és serdülőknek adható 12 éves kortól.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vészejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat Önnek COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty-t

- ha allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel Önnél.

- ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha viszont csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki Önnél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart a védőhatás.

Lehetséges, hogy a Comirnaty hatása gyengébb lehet gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél. Ha Ön gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty-adagokat kaphat. Ilyen esetekben továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül az Önnel szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten az Ön számára megfelelő lehetőségekről beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció felnőttek és 12 évnél idősebb serülők számára javasolt.

A 6 hónapos és idősebb csecsemők és 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára elérhetők gyermekgyógyászati kiszerezések. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések betegájékoztatójában.

A vakcina nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a vakcina alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának, az ellátását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének.

A Comirnaty terhesség alatt is alkalmazható. A Comirnaty-val a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nőktől származó nagy mennyiségű információ nem mutatott kedvezőtlen hatást sem a terhesség lefolyására, sem az újszülöttre nézve. Bár az első trimeszterben alkalmazott oltás terheségre vagy az újszülöttre gyakorolt hatásairól egyelőre kevés információ áll rendelkezésre, a vetélés kockázatát illetően nem tapasztaltak változást.

A Comirnaty alkalmazható a szoptatás idején.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne, várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty-t?

A Comirnaty-t 0,3 ml-es injekció formájában kell beadni a felkar egyik izmába.

1 injekciót fog kapni, függetlenül attól, hogy kapott-e korábban COVID-19-oltást.

Ha kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty-adagot.

Károsodott immunrendszerű személyek további Comirnaty-adagokat kaphatnak.

A Comirnaty alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- fájdalom és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Ezen mellékhatások némelyike kissé gyakoribb volt a 12-15 évesek körében, mint a felnőtteknél.

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- bőrpirosodás az injekció beadásának helyén
- hányinger, hányás
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahiány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés
- csökkent étvágy
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltottaknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászászerű érzés (parestézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb esetben nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejárattal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

Egyadagos injekciós üveg: A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C}$ -on) 30 perc alatt.

Többadagos injekciós üveg: -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C}$) 30 perc alatt.

Kiolvadt injekciós üveg: A mélyhűtőből kivett felbontatlan injekciós üveg $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten hűtve tárolható és szállítható egyszer 10 hétig a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően. A külső dobozon jelezni kell a $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékletre tartozó új lejárati időt.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 óráig tárolhatók.

A kioldott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Felbontott injekciós üveg: A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 óras szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett tozinamerán.
 - Az egyadagos injekciós üveg 1 adagot tartalmaz, amely 0,3 ml-es, és 30 mikrogramm tozimeránt tartalmaz.
 - A többadagos injekciós üveg 6 adagot tartalmaz, amelyek egyenként 0,3 ml-esek, és 30 mikrogramm tozinameránt tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxi-butil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtfehér diszperzió (pH= 6,9-7,9), amely elérhető:

- egyadagos kiserelés, 1 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható szürke műanyag kupakkal van lezárva, vagy
- többadagos kiserelés, 6 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható szürke műanyag kupakkal van lezárva.

Egyadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db vagy 195 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Németország

Tel.: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegtájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Adja be a Comirnaty-t intramuscularisan egyetlen 0,3 ml-es adagban, a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty-t a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty-t egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **szürke műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció** (12 éves és idősebb személyek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknev látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
 - Egyadagos injekciós üveg: 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag 2 óra alatt olvasztható fel.
 - Többadagos injekciós üveg: 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag 6 óra alatt olvasztható fel.
- $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratási időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ között **10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratási időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb $+30\text{ °C}$ -on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum $+30\text{ °C}$ -on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.
- Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- Összekeverés után a vakcinának fehér-törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg egyadagos vagy többadagos, és kövesse az alábbi kezelésre vonatkozó alkalmazandó utasításokat:
 - Egyadagos injekciós üveg
 - Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag vakcinát.

- Semmisítse meg az injekciós üveget és annak maradék tartalmát.
- Többadagos injekciós üveg
 - A többadagos injekciós üveg 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz.
 - Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
 - Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty-t.

6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.

- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- Rögzítse a megfelelő dátumot/időt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 5-11 éves gyermekek COVID-19 mRNS vakcina tozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt gyermeke alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert a gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál.

A Comirnaty 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 5-11 éves gyermekeknek adható.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vérszöveteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat gyermekénél COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty-t

- ha gyermeke allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina gyermekénél történő alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel gyermekénél.

- gyermeke ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- gyermekének magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha gyermekének csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- gyermekének vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki gyermekénél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- gyermekének legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart a védőhatás gyermekénél.

Lehetséges, hogy gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél a Comirnaty hatásossága gyengébb. Ha gyermeke gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty-adagokat kaphat. Ilyen esetekben gyermekének továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül a gyermekével szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten a gyermeke számára megfelelő lehetőségekről beszéljen gyermeke kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 5 évnél fiatalabb gyermekek számára nem javasolt.

A 6 hónap – 4 éves (azaz 6 hónapnál idősebb, de 5 évesnél fiatalabb) csecsemők és gyermekek számára elérhetők gyermekgyógyászati kiszerezések. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések betegtájékoztatójában.

A vakcina nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes, a vakcina gyermekénél történő alkalmazása előtt mondja el gyermeke kezelőorvosának, az ellátását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének.

A Comirnaty terhesség alatt is alkalmazható. A Comirnaty-val a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nőktől származó nagy mennyiségű információ nem mutatott kedvezőtlen hatást sem a terhesség lefolyására, sem az újszülöttre nézve. Bár az első trimeszterben alkalmazott oltás terhességre vagy az újszülöttre gyakorolt hatásairól egyelőre kevés információ áll rendelkezésre, a vetélés kockázatát illetően nem tapasztaltak változást.

A Comirnaty alkalmazható a szoptatás idején.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja gyermekének a gépek kezeléséhez vagy olyan tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit, mint a kerékpározás. A gyermeke teljes figyelmét igénylő tevékenységek folytatása előtt várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty-t?

A Comirnaty-t hígítás után 0,2 ml-es injekció formájában kell beadni gyermeke felkarjának egyik izmába.

Gyermeke 1 injekciót fog kapni, függetlenül attól, hogy kapott-e korábban COVID-19-oltást.

Ha gyermeke kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty-adagot.

Károsodott immunrendszerű gyermekek további Comirnaty-adagokat kaphatnak.

A Comirnaty alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- fájdalom és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger, hányás
- bőrpír a beadás helyén („nagyon gyakori” 5-11 éves gyermekeknél)
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahiány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés
- csökkent étvágy
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltottaknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászászerű érzés (paresztézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb esetben nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöli a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejárattal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 4 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

A mélyhűtőből történő kivétel után a felbontatlan injekciós üveg hűtve, +2 °C és +8 °C között a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően legfeljebb 10 hétig tárolható és szállítható. A külső dobozon fel kell tüntetni az új lejárati időt, ameddig a vakcina +2 °C és +8 °C között tárolható. Ha a vakcina egyszer kiolvadt, nem szabad újra lefagyasztani.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 órán át tárolhatók.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett tozinamerán. A hígítás után az injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek egyenként 0,2 ml-esek, és 10 mikrogramm tozinameránt tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtfehér diszperzió (pH= 6,9-7,9) egy többadagos, 10 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepatintható narancssárga műanyag kupakkal van lezárva.

A csomag tartalma: 10 db vagy 195 db injekciós üveg
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegtájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hígítás után adja be a Comirnaty-t intramuscularisan egyetlen 0,2 ml-es adagban, a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty-t a COVID-19-vakcina legutóbbi

dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty-t egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **narancssárga műanyag kupak található**, és a termék neve **Comirnaty 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (5– 11 éves gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 4 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratí időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratí időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.
- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtfehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **1,3 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aseptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 1,3 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán belül**.
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es dózisok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aseptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty-t az 5-11 éves gyermek részére. 10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktér fogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A

minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.

- Minden dózisnak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 6 hónap – 4 éves csecsemők és gyermekek COVID-19 mRNS vakcina tozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt gyermeke alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert a gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál.

A Comirnaty 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig adható csecsemőknek és gyermekeknek.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vészejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat gyermekénél COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty-t

- ha gyermeke allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina gyermekénél történő alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel gyermekénél.

- gyermeke ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- gyermekének magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha gyermekének csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- gyermekének vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki gyermekénél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- gyermekének legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart gyermekénél a védőhatás.

Lehetséges, hogy gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél a Comirnaty hatásossága gyengébb. Ha gyermeke gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty-adagokat kaphat. Ilyen esetekben gyermekének továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül a gyermekével szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten a gyermeke számára megfelelő lehetőségekről beszéljen gyermeke kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz nem javasolt 5-11 éves gyermekek számára.

5-11 éves gyermekek számára elérhetők más gyermekgyógyászati kiszerezések. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések betegájékoztatójában.

A vakcina nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

A Comirnaty 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz nem javasolt az 5. életév betöltése után.

Az 5. életév betöltése után történő alkalmazással kapcsolatos részleteket lásd az egyéb kiszerezések betegájékoztatójában.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja gyermekének a gépek kezeléséhez vagy olyan tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit, mint a kerékpározás. A gyermeke teljes figyelmét igénylő tevékenységek folytatása előtt várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty-t?

Ha gyermeke 6 hónapnál idősebb, de 12 hónapnál fiatalabb csecsemő, akkor a Comirnaty-t hígítás után 0,2 ml-es injekció formájában kell beadni a comb egyik izmába. Ha gyermeke 1 éves és idősebb csecsemő vagy gyermek, a Comirnaty-t hígítás után 0,2 ml-es injekció formájában kell beadni a comb egyik izmába vagy a felkar egyik izmába.

Ha gyermeke nem fejezte be az elsődleges COVID-19-oltási sorozatát, vagy korábban nem fertőződött meg a COVID-19-cel, gyermeke legfeljebb 3 injekciót fog kapni (az elsődleges sorozathoz szükséges dózisszám). Javasolt, hogy a második adagot 3 héttel az első adag után kapja meg, majd kapjon egy harmadik adagot a második adag után legalább 8 héttel az elsődleges oltássorozat befejezése érdekében.

Ha gyermeke befejezte az elsődleges COVID-19-oltási sorozatát, vagy korábban megfertőződött a COVID-19-cel, gyermeke 1 injekciót fog kapni. Ha gyermeke kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 adagot.

Ha gyermeke az elsődleges oltássorozat két adagja között betölti az 5. életévét, az elsődleges oltássorozatot ugyanazzal a 3 mikrogramm/adag vakcinával kell befejezni.

Ha gyermeke károsodott immunrendszerű, további Comirnaty-adagokat kaphat.

Felcserélhetőség

Elsődleges sorozatként gyermeke kaphat Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vagy Comirnaty Omicron XBB.1.5 készítményt (vagy ezek kombinációját). Gyermeke nem kaphat az elsődleges sorozathoz szükséges adagszámnál többet. Gyermeke csak egyszer kaphat elsődleges sorozatot.

A Comirnaty alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- ingerlékenység (6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél)
- fájdalom/érzékenység és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- aluszékonyság (6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél)
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger, hányás
- bőrpír a beadás helyén („nagyon gyakori” a 6 hónap – 11 éves korcsoportban)
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahány / álmoság
- karfájdalom

- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés („gyakori” 6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél) vagy viszketés
- csökkent étvágy („nagyon gyakori” 6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél)
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltottaknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászászerű érzés (parestézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejáráttal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C között +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

A mélyhűtőből történő kivétel után a felbontatlan injekciós üveg hűtve, +2 °C és +8 °C között a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően legfeljebb 10 hétig tárolható és szállítható. A külső dobozon fel kell tüntetni az új lejárati időt, ameddig a vakcina +2 °C és +8 °C között tárolható. Ha a vakcina egyszer kiolvadt, nem szabad újra lefagyasztani.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 órán át tárolhatók.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett tozinamerán. A hígítás után az injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek egyenként 0,2 ml-esek, és 3 mikrogramm tozinameránt tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtfehér diszperzió (pH= 6,9-7,9) egy többadagos, 10 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepatintható gesztenyebarna műanyag kupakkal van lezárva.

A csomag tartalma: 10 db injekciós üveg

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Németország

Tel.: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegtájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ha a gyermek nem fejezte be az elsődleges COVID-19-oltási sorozatát, vagy nem szerepel a kórelőzményében korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, hígítás után adja be a Comirnaty-t intramuscularisan a maximum 3 adagból (az elsődleges sorozathoz szükséges teljes adagszám) (0,2-0,2 ml) álló elsődleges sorozatban, a második dózist javasolt 3 héttel az első adag után beadni, majd adja be a harmadik dózist a második dózis után legalább 8 héttel az elsődleges oltássorozat befejezése érdekében.

Ha a gyermek befejezte az elsődleges COVID-19-oltási sorozatot, vagy szerepel a kórelőzményében korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, hígítás után adja be a Comirnaty-t intramuscularisan egyetlen 0,2 ml-es adagban. Ha a gyermek korábban kapott COVID-19-oltást, akkor a Comirnaty-adagot a legutóbbi adag után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty-t egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **gesztenyebarna műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (6 hónap – 4 éves csecsemők és gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 2 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratási időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratási időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.
- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtfehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **2,2 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aseptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 2,2 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.

- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtefehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán belül**.
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty-t 6 hónap – 4 éves csecsemőknek és gyermekeknek. 10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisonak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció Felnőttek és 12 év feletti gyermekek és serdülők COVID-19 mRNS vakcina tozinamerán/riltozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Original/Omicron BA.1 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty Original/Omicron BA.1 alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Original/Omicron BA.1-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty Original/Omicron BA.1-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Original/Omicron BA.1 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál. Felnőtteknek, illetve gyermekeknek és serdülőknek adható 12 éves kortól.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 kizárólag olyan személyeknek adható, akik már kaptak korábban legalább egy elsődleges oltássorozatot COVID-19 ellen.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vérsejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty Original/Omicron BA.1 nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat Önnek COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty Original/Omicron BA.1 alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty Original/Omicron BA.1-et

- ha allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után, vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel Önnél.
- ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha viszont csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki Önnél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Original/Omicron BA.1 esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart a védőhatás.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 hatása gyengébb lehet gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél. Ha Ön gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty Original/Omicron BA.1-adagokat kaphat. Ilyen esetekben továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül az Önnel szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten az Ön számára megfelelő lehetőségekről beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció felnőttek és 12 évnél idősebb serülők számára javasolt.

A 6 hónapos és idősebb csecsemők és 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára elérhetők gyermekgyógyászati kiegészítések. A részleteket lásd az egyéb kiegészítések betegtájékoztatójában.

A vakcina nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty Original/Omicron BA.1

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a vakcina alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának, az ellátását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty oltással azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű adata nem mutatott negatív hatást a terhességet vagy az újszülöttet illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre

vagy újszülöttre vonatkozóan kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. A Comirnaty Original/Omicron BA.1 alkalmazható terheseknél.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Original/Omicron BA.1 alkalmazható szoptató anyáknál.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne, várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Original/Omicron BA.1-et?

A Comirnaty Original/Omicron BA.1-et 0,3 ml-es injekció formájában kell beadni a felkar egyik izmába.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 kizárólag olyan személyeknek adható, akik már kaptak korábban legalább egy elsődleges oltássorozatot COVID-19 ellen.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 a COVID-19-oltás legutóbbi adagja után legalább 3 hónappal adható be.

Az emlékeztető adagra való alkalmasságáról és annak időzítéséről beszéljen az Önt kezelő egészségügyi szakemberrel.

Károsodott immunrendszerű személyek további Comirnaty Original/Omicron BA.1-adagokat kaphatnak.

A legalább 12 éves személyek elsődleges oltási sorozatával kapcsolatban lásd az egyéb kiegészítések betegtájékoztatóját.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészehez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty Original/Omicron BA.1 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- fájdalom és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Ezen mellékhatások némelyike kissé gyakoribb volt a 12-15 évesek körében, mint a felnőtteknél.

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- bőrpirosodás az injekció beadásának helyén
- hányinger, hányás
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahiány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés
- csökkent étvágy
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltottaknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászásszerű érzés (paresztézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty Original/Omicron BA.1-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejáráttal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

A mélyhűtőből kivett felbontatlan injekciós üveg +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten hűtve tárolható és szállítható egyszer 10 hétig a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően. A külső dobozon jelezni kell a +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletre tartozó új lejárati időt.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 óráig tárolhatók.

A kioldott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty Original/Omicron BA.1?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett tozinamerán és a riltozinamerán. Az injekciós üveg 6 adagot tartalmaz, amelyek adagonként 0,3 ml-esek, és 15 mikrogramm tozinameránt (Original) és 15 mikrogramm riltozinameránt (Omicron BA.1) tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty Original/Omicron BA.1 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtfehér diszperzió (pH= 6,9-7,9) egy többadagos, 6 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható szürke műanyag kupakkal van lezárva.

Kiszerelés: 10 db vagy 195 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Németország

Tel.: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegtájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 dózisa 0,3 ml, intramuscularisan beadva.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 kizárólag olyan személyeknek adható, akik már kaptak korábban legalább egy elsődleges oltássorozatot COVID-19 ellen.

A Comirnaty Original/Omicron BA.1 és a COVID-19-oltás legutóbbi adagjának beadása között legalább 3 hónapnak el kell telnie.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Original/Omicron BA.1-et egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról, hogy az injekciós üvegen szürke műanyag kupak található, és a termék neve Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció (12 éves és idősebb személyek)**
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvasztása 6 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratási időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratási időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvasztott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.
- Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- Összekeverés után a vakcinának fehér-törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy

elszíneződést tapasztal.

- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.1-et.
6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- Rögzítse a megfelelő dátumot/időt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció Felnőttek és 12 év feletti gyermekek és serdülők COVID-19 mRNS vakcina tozinamerán/famtozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál. Felnőtteknek, illetve gyermekeknek és serdülőknek adható 12 éves kortól.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vérésejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat Önnek COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt

- ha allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után, vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel Önnél.

- ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha viszont csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki Önnél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart a védőhatás.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hatása gyengébb lehet gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél. Ha Ön gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-adagokat kaphat. Ilyen esetekben továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül az Önnel szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten az Ön számára megfelelő lehetőségekről beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció felnőttek és 12 évnél idősebb serülők számára javasolt.

A 6 hónapos és idősebb csecsemők és 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára elérhetők gyermekgyógyászati kiszerezések. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések betegájékoztatójában.

Az oltás nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a vakcina alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának, az ellátását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty oltással azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű adata nem mutatott negatív hatást a terhességet vagy az újszülöttet illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vagy újszülöttre vonatkozóan kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható terheseknél.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett adatok

nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható szoptató anyáknál.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne, várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt?

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt 0,3 ml-es injekció formájában kell beadni a felkar egyik izmába.

1 injekciót fog kapni, függetlenül attól, hogy kapott-e korábban COVID-19-oltást.

Ha kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-adagot.

Károsodott immunrendszerű személyek további Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-adagokat kaphatnak.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- fájdalom és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Ezen mellékhatások némelyike kissé gyakoribb volt a 12-15 évesek körében, mint a felnőtteknél.

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- bőrpirosodás az injekció beadásának helyén
- hányinger, hányás
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg az emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés
- csökkent étvágy
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltotknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászásszerű érzés (parestézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejáráttal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

Egyadagos injekciós üveg: A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C}$ -on) 30 perc alatt.

Többadagos injekciós üveg: -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C}$) 30 perc alatt.

Kiolvadt injekciós üveg: A mélyhűtőből kivett felbontatlan injekciós üveg $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten hűtve tárolható és szállítható egyszer 10 hétig a feltüntetett lejárati időt (EXP)

megelőzően. A külső dobozon jelezni kell a +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletre tartozó új lejáratú időt.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 óráig tárolhatók.

A kioldott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Felbontott injekciós üveg: A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett tozinamerán és a famtozinamerán.
 - Az egyadagos injekciós üveg 1 adagot tartalmaz, amely 0,3 ml-es, és 15 mikrogramm tozimeránt (Original) és 15 mikrogramm famtozinameránt (Omicron BA.4-5) tartalmaz.
 - A többadagos injekciós üveg 6 adagot tartalmaz, amelyek adagonként 0,3 ml-esek, és 15 mikrogramm tozinameránt (Original) és 15 mikrogramm famtozinameránt (Omicron BA.4-5) tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtfehér diszperzió (pH= 6,9-7,9) , amely elérhető:

- egyadagos kiszerelés, 1 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható szürke műanyag kupakkal van lezárva vagy
- többadagos kiszerelés, 6 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható szürke műanyag kupakkal van lezárva.

Egyadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db vagy 195 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Adja be a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt intramuscularisan egyetlen 0,3 ml-es adagban, a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **szürke műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramm)/adag diszperziós injekció** (12 éves és idősebb személyek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
 - Egyadagos injekciós üveg: 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag 2 óra alatt olvasható fel.
 - Többadagos injekciós üveg: 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag 6 óra alatt olvasható fel.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejárati időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvasztott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.

- Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
 - Összekeverés után a vakcinának fehér-törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
 - Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg egyadagos vagy többadagos, és kövesse az alábbi kezelésre vonatkozó alkalmazandó utasításokat:
 - Egyadagos injekciós üveg
 - Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag vakcinát.
 - Semmisítse meg az injekciós üveget és annak maradék tartalmát.
 - Többadagos injekciós üveg
 - A többadagos injekciós üveg 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz.
 - Aseptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
 - Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt.
- 6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendő, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisonak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
 - Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
 - Rögzítse a megfelelő dátumot/időt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz

5-11 éves gyermekek
COVID-19 mRNS vakcina
tozinamerán/famtozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt gyermeke alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert a gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál. 5-11 éves gyermekeknek adható.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vérsejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat gyermekénél COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt

- ha gyermeke allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina gyermekénél történő alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után, vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció

vagy légzési nehézség lépett fel gyermekénél.

- gyermeke ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- gyermekének magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha gyermekének csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- gyermekének vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki gyermekénél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- gyermekének legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart gyermekénél a védőhatás.

Lehetséges, hogy gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hatásossága gyengébb. Ha gyermeke gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-adagokat kaphat. Ilyen esetekben gyermekének továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül a gyermekével szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten a gyermeke számára megfelelő lehetőségekről beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz nem javasolt 5 évnél fiatalabb gyermekek számára.

A 6 hónap – 4 éves (azaz 6 hónapnál idősebb, de 5 évesnél fiatalabb) csecsemők és gyermekek csecsemők és gyermekek számára elérhetők gyermekgyógyászati kiegészítések. A részleteket lásd az egyéb kiegészítések betegájékoztatójában.

Az oltás nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes, a vakcina gyermekénél történő alkalmazása előtt mondja el gyermeke kezelőorvosának, az ellátását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty oltással azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nőktől származó nagy mennyiségű információ nem mutatott kedvezőtlen hatást sem a terhesség lefolyására, sem az újszülöttre nézve. Bár az első trimeszterben alkalmazott oltás terhekre vagy az újszülöttre gyakorolt hatásairól egyelőre kevés információ áll rendelkezésre, a vetélés kockázatát illetően nem tapasztaltak változást. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható terheseknél.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható szoptató anyáknál.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja gyermekének a gépek kezeléséhez vagy olyan tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit, mint a kerékpározás. A gyermeke teljes figyelmét igénylő tevékenységek folytatása előtt várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt?

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt hígítás után 0,2 ml-es injekció formájában kell beadni gyermeke felkarjának egyik izmába.

Gyermeke 1 injekciót fog kapni, függetlenül attól, hogy kapott-e korábban COVID-19-oltást.

Ha gyermeke kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-adagot.

Károsodott immunrendszerű gyermekek további Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-adagokat kaphatnak.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- fájdalom és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger, hányás
- bőrpír a beadás helyén („nagyon gyakori” 5-11 éves gyermekeknél)
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés
- csökkent étvágy
- szédülés

- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltottnál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamaszásszerű érzés (parestézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb esetben nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejárattal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 4 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

A mélyhűtőből történő kivétel után a felbontatlan injekciós üveg hűtve, +2 °C és +8 °C között a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően legfeljebb 10 hétig tárolható és szállítható. A külső

dobozon fel kell tüntetni az új lejárati időt, ameddig a vakcina +2 °C és +8 °C között tárolható. Ha a vakcina egyszer kiolvadt, nem szabad újra lefagyasztani.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 órán át tárolhatók.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett tozinamerán és a famtozinamerán. A hígítás után az injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek adagonként 0,2 ml-esek, és 5 mikrogramm tozinameránt (Original) és 5 mikrogramm famtozimeránt (Omicron BA.4-5) tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtfehér diszperzió (pH= 6,9-7,9) egy többadagos, 10 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható narancssárga műanyag kupakkal van lezárva.

A csomag tartalma: 10 db vagy 195 db injekciós üveg
Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegtájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hígítás után adja be a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt intramuscularisan egyetlen 0,2 ml-es adagban, a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról, hogy az injekciós üvegen narancssárga műanyag kupak található, és a termék neve Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz (5-11 éves gyermekek).**
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 4 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratidőt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget +2 °C és +8 °C között **10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratidőt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.
- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtfehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **1,3 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aseptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 1,3 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán** belül.
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a

hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt 5-11 éves gyermekeknek. 10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag diszperziós injekció 5-11 éves gyermekek COVID-19 mRNS vakcina tozinamerán/famtozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt gyermeke alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert a gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazása előtt
3. Hogyan kell gyermekénél alkalmazni a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál. 5-11 éves gyermekeknek adható.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vészejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat gyermekének COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt

- ha gyermeke allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után, vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel gyermekénél.

- ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha viszont gyermekének csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki nála véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszer szed.
- legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerre ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart gyermekénél a védőhatás.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hatása gyengébb lehet gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél. Ha gyermeke gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-adagokat kaphat. Ilyen esetekben gyermekének továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül a gyermekével szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten a gyermeke számára megfelelő lehetőségekről beszéljen gyermeke kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag diszperziós injekció 5 évnél fiatalabb gyermekek számára nem javasolt.

A 6 hónap – 4 éves (azaz 6 hónapnál idősebb, de 5 évesnél fiatalabb) csecsemők és gyermekek számára elérhetők gyermekgyógyászati kiszerezések. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések betegtájékoztatójában.

Az oltás nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes, a vakcina alkalmazása előtt mondja el gyermeke kezelőorvosának, az ellátását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty oltással azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű adata nem mutatott negatív hatást a terhességet vagy az újszülöttet illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vagy újszülöttre vonatkozóan kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható terheseknél.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazható szoptató anyáknál.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja gyermeke gépek kezeléséhez vagy olyan tevékenységekhez szükséges képességeit, mint a kerékpározás. Mielőtt gyermeke újrakezdené a teljes figyelmet igénylő tevékenységeket, várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt?

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt 0,3 ml-es injekció formájában kell beadni gyermeke felkarjának egyik izmába.

Gyermeke 1 injekciót fog kapni, függetlenül attól, hogy kapott-e korábban COVID-19-oltást.

Ha gyermeke kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-adagot.

Károsodott immunrendszerű gyermekek további Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-adagot kaphatnak.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- fájdalom és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger, hányás
- bőrpír az injekció beadásának helyén („nagyon gyakori” 5-11 éves gyermekeknél)
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés
- csökkent étvágy
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltottaknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászászerű érzés (parestézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejáráttal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárat idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárat idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

Egyadagos injekciós üveg: A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C-on) 30 perc alatt.

Többadagos injekciós üveg: -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

Kiolvadt injekciós üveg: A mélyhűtőből kivett felbontatlan injekciós üveg +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten hűtve tárolható és szállítható egyszer 10 hétig a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően. A külső dobozon jelezni kell a +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletre tartozó új lejárati időt.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 óráig tárolhatók.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Felbontott injekciós üveg: A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett tozinamerán és a famtozinamerán.
 - Az egyadagos injekciós üveg 1 adagot tartalmaz, amely 0,3 ml-es, és 5 mikrogramm tozimeránt (Original) és 5 mikrogramm famtozinameránt (Omicron BA.4-5) tartalmaz.
 - A többadagos injekciós üveg 6 adagot tartalmaz, amelyek adagonként 0,3 ml-esek, és 5 mikrogramm tozinameránt (Original) és 5 mikrogramm famtozinameránt (Omicron BA.4-5) tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilénlikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy átlátszó vagy enyhén opálos diszperzió (pH= 6,9-7,9) , amely elérhető:

- egyadagos kiszerezés, 1 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható kék műanyag kupakkal van lezárva vagy
- többadagos kiszerezés, 6 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható kék műanyag kupakkal van lezárva.

Egyadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Adja be a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt intramuscularisan egyetlen 0,3 ml-es adagban, a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **kék műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramm)/adag diszperziós injekció** (5–11 éves gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
 - Egyadagos injekciós üveg: 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag 2 óra alatt olvasztható fel.
 - Többadagos injekciós üveg: 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag 6 óra alatt olvasztható fel.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratidőt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratidőt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.

- Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- Összekeverés után a vakcinának átlátszó vagy enyhén opálos diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg egyadagos vagy többadagos, és kövesse az alábbi kezelésre vonatkozó alkalmazandó utasításokat:
 - Egyadagos injekciós üveg
 - Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag vakcinát.
 - Semmisítse meg az injekciós üveget és annak maradék tartalmát.
 - Többadagos injekciós üveg
 - A többadagos injekciós üveg 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz.
 - Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
 - Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt 5-11 éves gyermekeknél.

6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.

- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- Rögzítse a megfelelő dátumot/időt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz

6 hónap – 4 éves csecsemők és gyermekek

COVID-19 mRNS vakcina

tozinamerán/famtozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt gyermeke alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert a gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál. 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig adható csecsemőknek és gyermekeknek.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vérsejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat gyermekénél COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt

- ha gyermeke allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina gyermekénél történő alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel gyermekénél.
- gyermeke ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- gyermekének magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha gyermekének csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- gyermekének vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki gyermekénél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- gyermekének legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart gyermekénél a védőhatás.

Lehetséges, hogy gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hatásossága gyengébb. Ha gyermeke gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-adagokat kaphat. Ilyen esetekben gyermekének továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül a gyermekével szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten gyermeke számára megfelelő lehetőségekről beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz nem javasolt 5-11 éves gyermekek számára.

5-11 éves gyermekek számára elérhetők más gyermekgyógyászati kiszerelések. A részleteket lásd az egyéb kiszerelések betegtájékoztatójában.

Az oltás nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz nem javasolt az 5. életév betöltése után.

Az 5. életév betöltése után történő alkalmazással kapcsolatos részleteket lásd az egyéb kiszerelések betegtájékoztatójában.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja gyermekének a gépek kezeléséhez vagy olyan tevékenységek végzéséhez

szükséges képességeit, mint a kerékpározás. A gyermeke teljes figyelmét igénylő tevékenységek folytatása előtt várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt?

Ha gyermeke 6 hónapnál idősebb, de 12 hónapnál fiatalabb csecsemő, akkor a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt hígítás után 0,2 ml-es injekció formájában kell beadni a comb egyik izmába. Ha gyermeke 1 éves vagy idősebb csecsemő vagy gyermek, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt hígítás után 0,2 ml-es injekció formájában kell beadni a comb egyik izmába vagy a felkar egyik izmába.

Ha gyermeke nem fejezte be az elsődleges COVID-19-oltási sorozatát, vagy korábban nem fertőződött meg a COVID-19-cel, gyermeke legfeljebb 3 injekciót fog kapni (az elsődleges sorozathoz szükséges dózisszám). Javasolt, hogy a második adagot 3 héttel az első adag után kapja meg, majd kapjon egy harmadik adagot a második adag után legalább 8 héttel az elsődleges oltássorozat befejezése érdekében.

Ha gyermeke befejezte az elsődleges COVID-19-oltási sorozatát, vagy korábban megfertőződött a COVID-19-cel, gyermeke 1 injekciót fog kapni. Ha gyermeke kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 adagot.

Ha gyermeke az elsődleges oltássorozat adagjai között betölti az 5. életévét, az elsődleges sorozatot ugyanazzal a 3 mikrogramm/adag vakcinával kell befejezni.

Ha gyermeke károsodott immunrendszerű, további Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 adagokat kap.

Felcserélhetőség

Elsődleges sorozatként gyermeke kaphat Comirnaty vagy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 készítményt (vagy a kettő kombinációját). Gyermeke nem kaphat az elsődleges sorozathoz szükséges adagszámnál többet. Gyermeke csak egyszer kaphat elsődleges sorozatot.

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- ingerlékenység (6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél)
- fájdalom/érzékenység és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- aluszékonyság (6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél)
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger, hányás
- bőrpír a beadás helyén („nagyon gyakori” a 6 hónap – 11 éves korcsoportban)
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg az emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahiány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés („gyakori” 6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél) vagy viszketés
- csökkent étvágy („nagyon gyakori” 6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél)
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltottaknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk vesznek körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamaszásszerű érzés (parestézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb esetben nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejárattal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

A mélyhűtőből történő kivétel után a felbontatlan injekciós üveg hűtve, +2 °C és +8 °C között a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően legfeljebb 10 hétig tárolható és szállítható. A külső dobozon fel kell tüntetni az új lejárati időt, ameddig a vakcina +2 °C és +8 °C között tárolható. Ha a vakcina egyszer kiolvadt, nem szabad újra lefagyasztani.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 órán át tárolhatók.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett tozinamerán és famtozinamerán. A hígítás után az injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek adagonként 0,2 ml-esek, és 1,5 mikrogramm tozinameránt (Original) és 1,5 mikrogramm famtozinameránt (Omicron BA.4-5) tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtfehér diszperzió (pH= 6,9-7,9) egy többadagos, 10 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepatintható gesztenyebarna műanyag kupakkal van lezárva.

A csomag tartalma: 10 db injekciós üveg

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz

Németország
Tel.: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegtájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ha a gyermek nem fejezte be az elsődleges COVID-19-oltási sorozatot, vagy nem szerepel a kórelőzményében korábbi SARS-CoV-2 fertőzés, hígítás után adja be a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt intramuscularisan a maximum 3 adagból (az elsődleges sorozathoz szükséges teljes adagszám) (0,2-0,2 ml) álló elsődleges sorozatban, a második dózist 3 héttel az első adag után kell beadni, majd adja be a harmadik dózist a második dózis után legalább 8 héttel az elsődleges oltássorozat befejezése érdekében.

Ha a gyermek befejezte az elsődleges COVID-19-oltási sorozatot, vagy szerepel a kórelőzményében korábbi SARS-CoV-2 fertőzés, hígítás után adja be a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt intramuscularisan egyetlen 0,2 ml-es adagban. Ha a gyermek korábban kapott COVID-19-oltást, akkor a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 adagot a legutóbbi adag után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **gesztenyebarna műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (6 hónap – 4 éves csecsemők és gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 2 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratú időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratú időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.

- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtfehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kioldott vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **2,2 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aszeptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 2,2 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán** belül.
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-öt 6 hónap – 4 éves csecsemőknek és gyermekeknek.
10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció Felnőttek és 12 év feletti gyermekek és serdülők COVID-19 mRNS vakcina raxtozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Omicron XBB.1.5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Omicron XBB.1.5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció felnőtteknek, illetve gyermekeknek és serdülőknek adható 12 éves kortól.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vészsejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty Omicron XBB.1.5 nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat Önnek COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt

- ha allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel Önnél.
- ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha viszont csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki Önnél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Omicron XBB.1.5 esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart a védőhatás.

Lehetséges, hogy a Comirnaty Omicron XBB.1.5 hatása gyengébb lehet gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél. Ha Ön gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagokat kaphat. Ilyen esetekben továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül az Önnel szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten az Ön számára megfelelő lehetőségekről beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramm/adag diszperziós injekció felnőttek és 12 évnél idősebb serülők számára javasolt.

A 6 hónapos és idősebb csecsemők és 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára elérhetők gyermekgyógyászati kiegészítések. A részleteket lásd az egyéb kiegészítések betegájékoztatójában.

A vakcina nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty Omicron XBB.1.5

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a vakcina alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának, az ellátását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty oltással azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű adata nem mutatott negatív hatást a terhességet vagy az újszülöttet illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vagy újszülöttre vonatkozóan kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható terheseknél.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható szoptató anyáknál.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne, várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt?

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt 0,3 ml-es injekció formájában kell beadni a felkar egyik izmába.

1 injekciót fog kapni, függetlenül attól, hogy kapott-e korábban COVID-19-oltást.

Ha kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagot.

Károsodott immunrendszerű személyek további Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagokat kaphatnak.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty Omicron XBB.1.5 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- fájdalom és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Ezen mellékhatások némelyike kissé gyakoribb volt a 12-15 évesek körében, mint a felnőtteknél.

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- bőrpirosodás az injekció beadásának helyén
- hányinger, hányás
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahiány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés
- csökkent étvágy
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltotknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászásszerű érzés (parestézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejáráttal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

Egyadagos injekciós üveg: A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C}$ -on) 30 perc alatt.

Többadagos injekciós üveg: -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina felolvasztható $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum $+30\text{ °C}$) 30 perc alatt.

Kiolvadt injekciós üveg: A mélyhűtőből kivett felbontatlan injekciós üveg $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten hűtve tárolható és szállítható egyszer 10 hétig a feltüntetett lejárati időt (EXP)

megelőzően. A külső dobozon jelezni kell a +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletre tartozó új lejáratú időt.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 óráig tárolhatók.

A kioldott injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Felbontott injekciós üveg: A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty Omicron XBB.1.5?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett raxtozinamerán.
 - Az egyadagos injekciós üveg 1 adagot tartalmaz, amely 0,3 ml-es, és 30 mikrogramm raxtozimeránt tartalmaz.
 - A többadagos injekciós üveg 6 adagot tartalmaz, amelyek egyenként 0,3 ml-esek, és 30 mikrogramm raxtozinameránt tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxi-butil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty Omicron XBB.1.5 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtfehér diszperzió (pH= 6,9-7,9), amely elérhető:

- egyadagos kiserelés, 1 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható szürke műanyag kupakkal van lezárva, vagy
- többadagos kiserelés, 6 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható szürke műanyag kupakkal van lezárva.

Egyadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db vagy 195 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Németország

Tel.: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegtájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Adja be a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt intramuscularisan egyetlen 0,3 ml-es adagban, a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **szürke műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogramm)/adag diszperziós injekció** (12 éves és idősebb személyek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket **+2 °C és +8 °C** közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
 - Egyadagos injekciós üveg: 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag 2 óra alatt olvasztható fel.
 - Többadagos injekciós üveg: 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag 6 óra alatt olvasztható fel.
- **+2 °C és +8 °C** közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratidőt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratidőt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb **+30 °C-on**.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum **+30 °C-on** a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne rázza.
- Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.

- Összekeverés után a vakcinának fehér-törtfehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
 - Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg egyadagos vagy többadagos, és kövesse az alábbi kezelésre vonatkozó alkalmazandó utasításokat:
 - Egyadagos injekciós üveg
 - Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag vakcinát.
 - Semmisítse meg az injekciós üveget és annak maradék tartalmát.
 - Többadagos injekciós üveg
 - A többadagos injekciós üveg 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz.
 - Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
 - Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt.
- 6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tüt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tü összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tü használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
 - Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
 - Rögzítse a megfelelő dátumot/időt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 5-11 éves gyermekek COVID-19 mRNS vakcina raxtozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt gyermeke alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert a gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Omicron XBB.1.5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty Omicron XBB.1.5 gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Omicron XBB.1.5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 5-11 éves gyermekeknek adható.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vészsejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty Omicron XBB.1.5 nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat gyermekénél COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty Omicron XBB.1.5 gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt

- ha gyermeke allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina gyermekénél történő alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel gyermekénél.
- gyermeke ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- gyermekének magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha gyermekének csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- gyermekének vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki gyermekénél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- gyermekének legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Omicron XBB.1.5 esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart a védőhatás gyermekénél.

Lehetséges, hogy gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél a Comirnaty Omicron XBB.1.5 hatásossága gyengébb. Ha gyermeke gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagokat kaphat. Ilyen esetekben gyermekének továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül a gyermekével szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten a gyermeke számára megfelelő lehetőségekről beszéljen gyermeke kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 5 évnél fiatalabb gyermekek számára nem javasolt.

A 6 hónap – 4 éves (azaz 6 hónapnál idősebb, de 5 évesnél fiatalabb) csecsemők és gyermekek számára elérhetők gyermekgyógyászati kiszerezések. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések betegtájékoztatójában.

A vakcina nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty Omicron XBB.1.5

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes, a vakcina gyermekénél történő alkalmazása előtt mondja el gyermeke kezelőorvosának, az ellátását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészenek.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty oltással azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű adata nem mutatott negatív hatást a terhességet vagy az újszülöttet illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre

vagy újszülöttre vonatkozóan kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható terheseknél.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható szoptató anyáknál.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja gyermekének a gépek kezeléséhez vagy olyan tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit, mint a kerékpározás. A gyermeke teljes figyelmét igénylő tevékenységek folytatása előtt várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt?

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt hígítás után 0,2 ml-es injekció formájában kell beadni gyermeke felkarjának egyik izmába.

Gyermeke 1 injekciót fog kapni, függetlenül attól, hogy kapott-e korábban COVID-19-oltást.

Ha gyermeke kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagot.

Károsodott immunrendszerű gyermekek további Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagokat kaphatnak.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty Omicron XBB.1.5 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- fájdalom és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger, hányás
- bőrpír a beadás helyén („nagyon gyakori” 5-11 éves gyermekeknél)
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés
- csökkent étvágy

- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltottaknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászásszerű érzés (paresztézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejárattal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 4 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

A mélyhűtőből történő kivétel után a felbontatlan injekciós üveg hűtve, +2 °C és +8 °C között a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően legfeljebb 10 hétig tárolható és szállítható. A külső

dobozon fel kell tüntetni az új lejárati időt, ameddig a vakcina +2 °C és +8 °C között tárolható. Ha a vakcina egyszer kiolvadt, nem szabad újra lefagyasztani.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 órán át tárolhatók.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty Omicron XBB.1.5?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett raxtozinamerán. A hígítás után az injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek egyenként 0,2 ml-esek, és 10 mikrogramm raxtozinameránt tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxi-butil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty Omicron XBB.1.5 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtfehér diszperzió (pH= 6,9-7,9) egy többadagos, 10 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepatintható narancssárga műanyag kupakkal van lezárva.

A csomag tartalma: 10 db vagy 195 db injekciós üveg
Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz

Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegtájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hígítás után adja be a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt intramuscularisan egyetlen 0,2 ml-es adagban, a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról, hogy az injekciós üvegen narancssárga műanyag kupak található, és a termék neve Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz (5-11 éves gyermekek).**
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 4 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratidőt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratidőt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.
- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtefehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kiolvadt vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **1,3 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aseptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 1,3 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtefehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán** belül.
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt az 5-11 éves gyermek részére. 10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisonak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag diszperziós injekció 5-11 éves gyermekek COVID-19 mRNS vakcina raxtozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt gyermeke alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert a gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Omicron XBB.1.5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazása előtt
3. Hogyan kell gyermekénél alkalmazni a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Omicron XBB.1.5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag diszperziós injekció 5-11 éves gyermekeknek adható.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vészsejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty Omicron XBB.1.5 nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat gyermekének COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt

- ha gyermeke allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után, vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel gyermekénél.
- ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha viszont gyermekének csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki nála véraláfutások, vagy véralvadást gátló gyógyszert szed.
- legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerre ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Omicron XBB.1.5 esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart gyermekénél a védőhatás.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 hatása gyengébb lehet gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél. Ha gyermeke gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagokat kaphat. Ilyen esetekben gyermekének továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül a gyermekével szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten a gyermeke számára megfelelő lehetőségekről beszéljen gyermeke kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramm/adag diszperziós injekció 5 évnél fiatalabb gyermekek számára nem javasolt.

A 6 hónap – 4 éves (azaz 6 hónapnál idősebb, de 5 évesnél fiatalabb) csecsemők és gyermekek számára elérhetők gyermekgyógyászati kiszerezések. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések betegtájékoztatójában.

Az oltás nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty Omicron XBB.1.5

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

Ha gyermeke terhes, a vakcina alkalmazása előtt mondja el gyermeke kezelőorvosának, az ellátását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty oltással azonban a második és harmadik trimeszterben beoltott terhes nők nagy mennyiségű adata nem mutatott negatív hatást a terhességet

vagy az újszülöttet illetően. Bár az első trimeszterben végzett oltást követő terhességi kimenetelre vagy újszülöttre vonatkozóan kevés az adat, a vetélés kockázatnövekedését nem észlelték. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható terheseknél.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 szoptatás alatt történő alkalmazása tekintetében még nem állnak rendelkezésre adatok. Nem várható azonban az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő hatás. Az eredetileg jóváhagyott Comirnaty vakcinával oltott szoptató nők körében szerzett adatok nem mutatták a mellékhatások fokozott kockázatát szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazható szoptató anyáknál.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja gyermeke gépek kezeléséhez vagy olyan tevékenységekhez szükséges képességeit, mint a kerékpározás. Mielőtt gyermeke újrakezdené a teljes figyelmet igénylő tevékenységeket, várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt?

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt 0,3 ml-es injekció formájában kell beadni gyermeke felkarjának egyik izmába.

Gyermeke 1 injekciót fog kapni, függetlenül attól, hogy kapott-e korábban COVID-19-oltást.

Ha gyermeke kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagot.

Károsodott immunrendszerű gyermekek további Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagot kaphatnak.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty Omicron XBB.1.5 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- fájdalom és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger, hányás
- bőrpír az injekció beadásának helyén („nagyon gyakori” 5-11 éves gyermekeknél)
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés

- csökkent étvágy
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívét körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltottaknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászásszerű érzés (parestézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb eset nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejárattal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben, -90 °C és -60 °C között tárolható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

Egyadagos injekciós üveg: A -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva tárolt 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C-on) 30 perc alatt.

Többadagos injekciós üveg: -90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina felolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 6 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

Kiolvadt injekciós üveg: A mélyhűtőből kivett felbontatlan injekciós üveg +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten hűtve tárolható és szállítható egyszer 10 hétig a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően. A külső dobozon jelezni kell a +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletre tartozó új lejárati időt.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 óráig tárolhatók.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Felbontott injekciós üveg: A gumidugó első átszúrása után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 óras szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty Omicron XBB.1.5?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett raxtozinamerán.
 - Az egyadagos injekciós üveg 1 adagot tartalmaz, amely 0,3 ml-es, és 10 mikrogramm raxtozimeránt tartalmaz.
 - A többadagos injekciós üveg 6 adagot tartalmaz, amelyek adagonként 0,3 ml-esek, és 10 mikrogramm raxtozinameránt tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxibutil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty Omicron XBB.1.5 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy átlátszó vagy enyhén opálos diszperzió (pH= 6,9-7,9) , amely elérhető:

- egyadagos kiszerelés, 1 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható kék műanyag kupakkal van lezárva vagy
- többadagos kiszerelés, 6 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható kék műanyag kupakkal van lezárva.

Egyadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Többadagos injekciós üveg csomagjának tartalma: 10 db injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Németország

Tel.: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Adja be a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt intramuscularisan egyetlen 0,3 ml-es adagban, a korábbi COVID-19-oltási státusztól függetlenül.

Korábban COVID-19-vakcinát kapott személyeknél a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt a COVID-19-vakcina legutóbbi dózisa után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról, hogy az injekciós üvegen kék műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramm)/adag diszperziós injekció** (5–11 éves gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknév látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
 - Egyadagos injekciós üveg: 10 db egyadagos injekciós üvegből álló csomag 2 óra alatt olvasztható fel.
 - Többadagos injekciós üveg: 10 db többadagos injekciós üvegből álló csomag 6 óra alatt olvasztható fel.
- $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejárati időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget $+2\text{ °C}$ és $+8\text{ °C}$ között **10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb $+30\text{ °C}$ -on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum $+30\text{ °C}$ -on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

A 0,3 ml-es adagok elkészítése

- A felhasználás előtt óvatosan keverje össze az oldatot, ehhez fordítsa fejjel lefelé 10-szer. Ne

- rázza.
- Összekeverés előtt a felolvasztott diszperzió fehér-törtfehér átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
 - Összekeverés után a vakcinának átlátszó vagy enyhén opálos diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
 - Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg egyadagos vagy többadagos, és kövesse az alábbi kezelésre vonatkozó alkalmazandó utasításokat:
 - Egyadagos injekciós üveg
 - Szívjon fel egy 0,3 ml-es adag vakcinát.
 - Semmisítse meg az injekciós üveget és annak maradék tartalmát.
 - Többadagos injekciós üveg
 - A többadagos injekciós üveg 6, egyenként 0,3 ml-es adagot tartalmaz.
 - Aseptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
 - Szívjon fel 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt 5-11 éves gyermekeknél.
- 6 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből 6 adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,3 ml vakcinát kell tartalmaznia.
 - Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,3 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
 - Rögzítse a megfelelő dátumot/időt az injekciós üvegen. A gumidugó első átszúrása után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 6 hónap – 4 éves csecsemők és gyermekek COVID-19 mRNS vakcina raxtozinamerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt gyermeke alkalmazná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert a gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Omicron XBB.1.5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Comirnaty Omicron XBB.1.5 gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Comirnaty Omicron XBB.1.5 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 egy vakcina, amely a SARS-CoV-2 okozta COVID-19-betegség megelőzésére szolgál.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz 6 hónapos kortól az 5. életév betöltéséig adható csecsemőknek és gyermekeknek.

A vakcina elősegíti, hogy az immunrendszer (a szervezet természetes védelme) antitesteket és a vírus ellen ható vészsejteket termeljen, így nyújtson védelmet a COVID-19 ellen.

Mivel a Comirnaty Omicron XBB.1.5 nem a vírust tartalmazza az immunitás kiváltásához, így nem okozhat gyermekénél COVID-19-betegséget.

A vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Comirnaty Omicron XBB.1.5 gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt

- ha gyermeke allergiás a hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina gyermekénél történő alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármely más vakcina után vagy ezen vakcina korábbi alkalmazása után súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel gyermekénél.
- gyermeke ideges az oltás miatt vagy elájult valaha bármilyen injekció beadását követően.
- gyermekének magas lázzal járó súlyos betegsége vagy fertőzése van. Ha gyermekének csak hőemelkedése vagy enyhe felső légúti fertőzése van, például náthás, akkor megkaphatja az oltást.
- gyermekének vérzési zavara van, könnyen alakulnak ki gyermekénél véraláfutások, vagy véralvadásgátló gyógyszert szed.
- gyermekének legyengült az immunrendszere, akár egy betegség, például HIV-fertőzés miatt, akár az immunrendszerére ható gyógyszertől, például kortikoszteroidtól.

A Comirnaty oltást követően szívizomgyulladás (miokarditisz) és szívburokgyulladás (perikarditisz) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.4 pont). Ezek a betegségek akár az oltást követő néhány napon belül is jelentkezhetnek, és kialakulásuk általában 14 napon belül megtörtént. Gyakrabban figyelték meg őket a második oltást követően, és nagyobb gyakorisággal a fiatal férfiaknál. A szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás kockázata az 5-11 éves gyermekek esetében kisebbnek tűnik, mint a 12-17 éveseknél. A legtöbb szívizom-gyulladásos és szívburok-gyulladásos eset meggyógyul. Egyes esetek intenzív ellátást igényeltek, és halálos kimenetelű eseteket is megfigyeltek. Az oltást követően figyeljen a szívizomgyulladás és a szívburokgyulladás jeleire, amilyen például a légszomj, a szívdobogásérzés vagy a mellkasi fájdalom, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek jelentkeznek.

Mint minden vakcinánál, a Comirnaty Omicron XBB.1.5 esetében is előfordulhat, hogy nem véd meg minden beoltott személyt, és nem ismert, meddig tart gyermekénél a védőhatás.

Lehetséges, hogy gyengült/gyengített immunrendszerű személyeknél a Comirnaty hatásossága gyengébb. Ha gyermeke gyengült/gyengített immunrendszerű, további Comirnaty-adagokat kaphat. Ilyen esetekben gyermekének továbbra is alkalmaznia kell az általános óvintézkedéseket a COVID-19 megelőzésére. Ezen kívül a gyermekével szoros kapcsolatban állókat is megfelelően be kell oltani. A kifejezetten a gyermeke számára megfelelő lehetőségekről beszéljen gyermeke kezelőorvosával.

Gyermekek

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz nem javasolt 5-11 éves gyermekek számára.

5-11 éves gyermekek számára elérhetők más gyermekgyógyászati kiszerezések. A részleteket lásd az egyéb kiszerezések betegtájékoztatójában.

A vakcina nem javasolt 6 hónapnál fiatalabb csecsemők számára.

Egyéb gyógyszerek és a Comirnaty Omicron XBB.1.5

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni, alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a nemrégiben kapott védőoltásairól.

Terhesség és szoptatás

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramm/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz nem javasolt az 5. életév betöltése után.

Az 5. életév betöltése után történő alkalmazással kapcsolatos részleteket lásd az egyéb kiszerezések betegtájékoztatójában.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vakcina beadásának 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt hatásainak némelyike ideiglenesen befolyásolhatja gyermekének a gépek kezeléséhez vagy olyan tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit, mint a kerékpározás. A gyermeke teljes figyelmét igénylő tevékenységek folytatása előtt várja meg, amíg ezek a hatások megszűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt?

Ha gyermeke 6 hónapnál idősebb, de 12 hónapnál fiatalabb csecsemő, akkor a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt hígítás után 0,2 ml-es injekció formájában kell beadni a comb egyik izmába. Ha gyermeke 1 éves és idősebb csecsemő vagy gyermek, a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt hígítás után 0,2 ml-es injekció formájában kell beadni a comb egyik izmába vagy a felkar egyik izmába.

Ha gyermeke nem fejezte be az elsődleges COVID-19-oltási sorozatát, vagy korábban nem fertőződött meg a COVID-19-cel, gyermeke legfeljebb 3 injekciót fog kapni (az elsődleges sorozathoz szükséges dózisszám). Javasolt, hogy a második adagot 3 héttel az első adag után kapja meg, majd kapjon egy harmadik adagot a második adag után legalább 8 héttel az elsődleges oltássorozat befejezése érdekében.

Ha gyermeke befejezte az elsődleges COVID-19-oltási sorozatát, vagy korábban megfertőződött a COVID-19-cel, gyermeke 1 injekciót fog kapni. Ha gyermeke kapott korábban COVID-19-oltást, akkor a legutóbbi adag után legalább 3 hónapig nem kaphat Comirnaty Omicron XBB.1.5 adagot.

Ha gyermeke az elsődleges oltássorozat két adagja között betölti az 5. életévét, az elsődleges oltássorozatot ugyanazzal a 3 mikrogramm/adag vakcinával kell befejezni.

Ha gyermeke károsodott immunrendszerű, további Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagokat kaphat.

Felcserélhetőség

Elsődleges sorozatként gyermeke kaphat Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vagy Comirnaty Omicron XBB.1.5 készítményt (vagy ezek kombinációját). Gyermeke nem kaphat az elsődleges sorozathoz szükséges adagszámnál többet. Gyermeke csak egyszer kaphat elsődleges sorozatot.

A Comirnaty Omicron XBB.1.5 alkalmazásával kapcsolatos további kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, a Comirnaty Omicron XBB.1.5 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 oltott közül 1-nél többet érinthet

- ingerlékenység (6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél)
- fájdalom/érzékenység és duzzanat a beadás helyén
- fáradtságérzés, fejfájás
- aluszékonyság (6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél)
- izomfájdalom, ízületi fájdalom
- hidegrázás, láz
- hasmenés

Gyakori mellékhatások: 10 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger, hányás
- bőrpír a beadás helyén („nagyon gyakori” a 6 hónap – 11 éves korcsoportban)
- megnagyobbodott nyirokcsomók (gyakrabban figyelhető meg emlékeztető adag után)

Nem gyakori mellékhatások: 100 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- rossz közérzet, gyengeségérzés vagy energiahiány / álmoság
- karfájdalom
- álmatlanság
- viszketés az injekció beadási helyén
- allergiás reakciók, például bőrkiütés („gyakori” 6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél) vagy viszketés
- csökkent étvágy („nagyon gyakori” 6 hónapos és < 2 éves kor közötti gyermekeknél)
- szédülés
- fokozott izzadás, éjszakai izzadás

Ritka mellékhatások: 1000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- átmeneti, egyoldali arcidegbénulás
- allergiás reakciók, például csalánkiütés vagy arcduzzanat

Nagyon ritka: 10 000 oltott közül legfeljebb 1-et érinthet

- szívizomgyulladás (miokarditisz) vagy a szívet körülvevő hártya gyulladása (perikarditisz), amelyek légszomjat, szívdobogásérzést vagy mellkasi fájdalmat okozhatnak

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos allergiás reakció
- az oltott végtag kiterjedt duzzanata
- az arc duzzanata (előfordulhat olyan oltottaknál, akiknél korábban dermatológiai töltőanyagot alkalmaztak az arc területén)
- bőrreakció, amely céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk vesznek körbe (erythema multiforme)
- szokatlan érzés a bőrben, bizsergés vagy hangyamászászerű érzés (paresztézia)
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőrben (hipesztézia)
- erős menstruációs vérzés (a legtöbb esetben nem súlyos lefolyásúnak és átmeneti jellegűnek bizonyult)

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül, és közöljék a gyártási tételszámot is (LOT), ha rendelkezésre áll. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tárolással, a lejárattal, a felhasználhatósággal és a kezeléssel kapcsolatos alábbi információk az egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Mélyhűtőben -90 °C és -60 °C között tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten fagyasztva érkezik a vakcina. A fagyasztott vakcina -90 °C és -60 °C vagy +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolható a kézhezvételt követően.

-90 °C és -60 °C közötti hőmérsékleten való fagyasztva tárolás esetén a 10 db injekciós üvegből álló vakcina kiolvasztható +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten 2 óra alatt vagy injekciós üvegenként szobahőmérsékleten (maximum +30 °C) 30 perc alatt.

A mélyhűtőből történő kivétel után a felbontatlan injekciós üveg hűtve, +2 °C és +8 °C között a feltüntetett lejárati időt (EXP) megelőzően legfeljebb 10 hétig tárolható és szállítható. A külső dobozon fel kell tüntetni az új lejárati időt, ameddig a vakcina +2 °C és +8 °C között tárolható. Ha a vakcina egyszer kiolvadt, nem szabad újra lefagyasztani.

Felhasználás előtt a felbontatlan injekciós üvegek +8 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten 12 órán át tárolhatók.

A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás után +2 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni a vakcinát, és 12 órán belül fel kell használni, ami legfeljebb 6 órás szállítási időt foglal magában. A fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Ne használja fel a vakcinát, ha részecskék vagy elszíneződés látható az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Comirnaty Omicron XBB.1.5?

- A COVID-19 mRNS vakcina (nukleozid-módosított) hatóanyaga az úgynevezett raxtozinamerán. A hígítás után az injekciós üveg 10 adagot tartalmaz, amelyek egyenként 0,2 ml-esek, és 3 mikrogramm raxtozinameránt tartalmaznak.
- A többi összetevő:
 - ((4-hidroxi-butil)azanediil)bisz(hexán-6,1-diil)bisz(2-hexildekanoát) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilén-glikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)
 - koleszterin
 - trometamol
 - trometamol-hidroklorid
 - szacharóz
 - injekcióhoz való víz

Milyen a Comirnaty Omicron XBB.1.5 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A vakcina egy fehér-törtefehér diszperzió (pH= 6,9-7,9) egy többadagos, 10 adagot tartalmazó, 2 ml-es, átlátszó injekciós üvegben (I-es típusú üveg), amely egy gumidugóval, és egy alumínium plombával ellátott lepattintható gesztenyebarna műanyag kupakkal van lezárva.

A csomag tartalma: 10 db injekciós üveg

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Németország

Tel.: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Gyártók

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Németország

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **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, Simi: +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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ha más nyelven szeretne hozzájutni a betegtájékoztatóhoz, olvassa le a kódot egy mobilkészülékkel.



URL: www.comirnatyglobal.com

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ha a gyermek nem fejezte be az elsődleges COVID-19-oltási sorozatát, vagy nem szerepel a kórelőzményében korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, hígítás után adja be a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt intramuscularisan a maximum 3 adagból (az elsődleges sorozathoz szükséges teljes adagszám) (0,2-0,2 ml) álló elsődleges sorozatban, a második dózist javasolt 3 héttel az első adag után beadni, majd adja be a harmadik dózist a második dózis után legalább 8 héttel az elsődleges oltássorozat befejezése érdekében.

Ha a gyermek befejezte az elsődleges COVID-19-oltási sorozatot, vagy szerepel a kórelőzményében korábbi SARS-CoV-2-fertőzés, hígítás után adja be a Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt intramuscularisan egyetlen 0,2 ml-es adagban. Ha a gyermek korábban kapott COVID-19-oltást, akkor a Comirnaty Omicron XBB.1.5-adagot a legutóbbi adag után legalább 3 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált személyeknek további dózisok adhatók.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások felhasználás előtt

A Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt egészségügyi szakembereknek kell aseptikus technikával elkészítenie, hogy biztosítsák az elkészített diszperzió sterilitását.

- **Győződjön meg arról**, hogy az injekciós üvegen **gesztenyebarna műanyag kupak** található, és a termék neve **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogramm)/adag koncentrátum diszperziós injekcióhoz** (6 hónap – 4 éves csecsemők és gyermekek).
- Ha az injekciós üveg címkéjén más terméknev látható, kérjük, olvassa el annak a terméknek az alkalmazási előírását.
- Az injekciós üveg fagyasztva tárolása esetén az injekciós üveget a felhasználás előtt ki kell olvasztani. A lefagyasztott injekciós üvegeket +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékletű helyre kell vinni a kiolvasztáshoz; egy 10 db injekciós üvegből álló csomag kiolvadása 2 órát is igénybe vehet. A felhasználás előtt győződjön meg arról, hogy az injekciós üveg teljesen kiolvadt.
- +2 °C és +8 °C közötti hőmérsékleten tárolás megkezdésekor frissítse a lejáratú időt a dobozon.
- A felbontatlan injekciós üveget **+2 °C és +8 °C között 10 hétig lehet tárolni** a feltüntetett lejáratú időt (EXP) megelőzően.
- Másik lehetőségként, a lefagyasztott injekciós üvegeket egyenként 30 percig lehet olvasztani legfeljebb +30 °C-on.
- A felbontatlan injekciós üveget maximum 12 órán át lehet tárolni szobahőmérsékleten, maximum +30 °C-on a felhasználás előtt. A kiolvadt injekciós üvegek beltéri fényviszonyok mellett kezelhetők.

Hígítás

- Hagyja a felolvasztott injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni, és óvatosan fordítsa meg tízszer a hígítás előtt. Ne rázza.

- Hígítás előtt a felolvasztott diszperzió fehér vagy törtefehér, átlátszatlan amorf részecskéket tartalmazhat.
- A kioldott vakcinát az eredeti injekciós üvegében kell felhígítani **2,2 ml mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal**, egy 21 G-s vagy vékonyabb tű és aszeptikus technika alkalmazásával.
- Egyenlítse ki az injekciós üvegben levő nyomást, mielőtt kihúzza a tűt a gumidugóból; ehhez szívjon fel 2,2 ml levegőt az üres oldószeres fecskendőbe.
- Óvatosan fordítsa fejjel lefelé 10-szer a felhígított diszperziót. Ne rázza.
- A felhígított vakcinának fehér vagy törtefehér diszperzióknak kell lennie, amely nem tartalmaz látható részecskéket. Ne használja fel a felhígított vakcinát, ha részecskék láthatók benne vagy elszíneződést tapasztal.
- A hígított diszperziót tartalmazó injekciós üvegekre fel kell írni a megfelelő **megsemmisítési napot és időpontot**.
- **Hígítás után** tárolja +2 és +30 °C közötti hőmérsékleten, és használja fel **12 órán** belül.
- Ne fagyassza, ne rázza a hígított diszperziót. Hűtőszekrényben történő tárolás után hagyja a hígított diszperziót szobahőmérsékletűre melegedni a felhasználás előtt.

A 0,2 ml-es adagok elkészítése

- Hígítás után az injekciós üveg 2,6 ml-t tartalmaz, melyből 10, egyenként 0,2 ml-es adag nyerhető ki.
- Aszeptikus technikával tisztítsa meg az injekciós üveg dugóját egyszer használatos antiszeptikus törlőkendővel.
- Szívjon fel 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5-öt 6 hónap – 4 éves csecsemőknek és gyermekeknek.
10 adag kinyeréséhez **minimális maradéktérfogatú fecskendőt, illetve tűt** kell használni. A minimális maradéktérfogatú fecskendő és tű összesített maradéktérfogata nem lehet több 35 mikroliternél. Hagyományos fecskendő és tű használata esetén a térfogat nem lesz elegendő ahhoz, hogy egy üvegből tíz adagot lehessen kinyerni.
- Minden dózisnak 0,2 ml vakcinát kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegből nem nyerhető már ki a teljes adag (0,2 ml), semmisítse meg az üveget és annak tartalmát.
- A hígítás után 12 órán belül fel nem használt vakcinát semmisítse meg.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.