Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE, DELLA RICERCA E DELLE EMERGENZE SANITARIE
Ufficio 3 Emergenze sanitarie

DIREZIONE GENERALE DELLE EMERGENZE SANITARIE
Ufficio 2 Prevenzione e profilassi delle malattie trasmissibili

A

Ufficio di Gabinetto
SEDE

Protezione Civile
Coordinamento.emergenza@protezionecivile.it
protezionecivile@pec.governo.it

Assessorati alla Sanità delle Regioni a Statuto Ordinario e Speciale
LORO SEDI

Assessorati alla Sanità delle Province Autonome di Bolzano e Trento
LORO SEDI

Ufficio Legislativo
SEDE

Ufficio Stampa
SEDE

Uffici di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera
LORO SEDI

Organismo Indipendente di Valutazione
oiv@postacert.sanita.it

Dipartimento dell'amministrazione generale, delle risorse umane e del bilancio
SEDE

Dipartimento della programmazione, dei dispositivi medici, del farmaco e delle politiche in favore del Servizio sanitario nazionale
SEDE

Dipartimento della salute umana, della salute animale e dell'ecosistema (One Health) e dei rapporti internazionali
SEDE

Direzione Generale della prevenzione
SEDE

Direzione Generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
SEDE

Direzione Generale dei corretti stili di vita e dei rapporti con l'ecosistema
SEDE

Direzione Generale dell'igiene e della sicurezza alimentare
SEDE

Direzione Generale della salute animale
SEDE

Unità di Missione per l'attuazione degli interventi del PNRR
SEDE
Direzione Generale delle risorse umane e del bilancio
SEDE

Direzione Generale della comunicazione
SEDE

Direzione generale della vigilanza sugli enti e degli organi collegiali
SEDE

Comando Carabinieri per la Tutela della Salute
srm20400@pec.carabinieri.it

Presidenza del Consiglio dei Ministri
usg@mailbox.governo.it

Ministero degli Affari Esteri e Cooperazione Internazionale
ministro.affariesteri@cert.esteri.it

Ministero dell'Interno
gabinetto.ministro@pec.interno.it

Ministero di Giustizia
Gabinetto.ministro@giustiziacert.it

Ministero della Difesa
udc@postacert.difesa.it

Ministero dell'Economia e Finanze
ufficiodigabinetto@pec.mef.gov.it

Ministero Imprese e Made in Italy
segreteria.capogabinetto@mise.gov.it

Ministero Agricoltura, Sovranità alimentare e Foreste
urp@pec.politicheagricole.gov.it

Ministero Ambiente e Sicurezza energetica
MITE@pec.mite.gov.it

Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti
ufficio.gabinetto@pec.mit.gov.it

Ministero Lavoro e Politiche sociali
gabinettoministro@pec.lavoro.gov.it

Ministero dell'Istruzione e Merito
uffgabinetto@postacert.istruzione.it

Ministero Università e ricerca
gabinetto@pec.mur.gov.it

Ministero Cultura
gabinetto@cultura.gov.it

Ministero del Turismo
ufficiogabinetto@pec.ministeroturismo.gov.it

Ministro per i Rapporti con il Parlamento
rapportiparlamento@mailbox.governo.it

Ministro per gli Affari Regionali e Autonomie
affariregionali@pec.governo.it

Ministro per la Pubblica Amministrazione
protocollo_dfp@mailbox.governo.it

Ministro Protezione Civile e Politiche del mare
segreteria.ministroprotezionecivileemare@governo.it

Ministro Affari europei, Sud, Politiche di Coesione e PNRR
ministro.affarieuropeicoesionepnrr@pec.governo.it

Ministro Sport e i giovani
giovanieserviziocivile@pec.governo.it

Ministero Famiglia, Natalità, Pari Opportunità
segredipfamiglia@pec.governo.it

Ministro per le disabilità
disabilita@governo.it

Ministero Riforme istituzionali
archivio_drid@mailbox.governo.it

Croce Rossa Italiana – Sede Nazionale
comitato.nazionale@cert.cri.it

Federazione nazionale degli Ordini dei Medici e degli Odontoiatri
segreteria@pec.fnomceo.it

Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani
posta@pec.fofi.it

Istituto Superiore di Sanità
presidenza@pec.iss.it

I.N.A.I.L.
presidenza@postacert.inail.it

Farmindustria
farmindustria@farmindustria.it

Agenzia Italiana del Farmaco
presidenza@pec.aifa.gov.it
direzione.generale@pec.aifa.gov.it

Regione Veneto – Assessorato alla Sanità
Direzione Regionale Prevenzione
Coordinamento Interregionale della Prevenzione
francesca.russo@regione.veneto.it

coordinamentointerregionaleprevenzione@regione.veneto.it

OGGETTO: Indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2025/2026 anti COVID-19.

La presente circolare è elaborata sulla base delle più recenti evidenze scientifiche e dei documenti emanati da Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), Agenzia europea per i medicinali (EMA), Centro Europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
Il SARS-CoV-2 è caratterizzato da continue variazioni nel suo genoma durante la replicazione dando luogo alla continua comparsa di varianti e sottovarianti.
La composizione dei vaccini contro COVID-19 viene periodicamente aggiornata in relazione alle evidenze disponibili ed alla circolazione delle varianti virali.
I dati più recenti sull'efficacia dei vaccini adattati alle varianti JN.1 e KP.2, somministrati nella stagione 2024/2025, confermano che i vaccini anti COVID-19 forniscono protezione contro la forma grave della malattia e i decessi.
I documenti internazionali[1]indicano , per la campagna di vaccinazione 2025/2026, l'aggiornamento dei vaccini contro COVID-19 alla variante LP.8.1 del SARS-CoV-2.
Tra i vaccini adattati a LP.8.1, già autorizzati da EMA ed AIFA, è nella disponibilità del Ministero della Salute, in virtù del contratto in essere, il Comirnaty LP.8.1, di cui è prossima la distribuzione alle Regioni/PA e di cui si allega il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) in allegato 1.
Tenuto conto dell'attuale quadro epidemiologico, si forniscono le seguenti indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2025/2026 anti COVID-19:

- la campagna nazionale 2025/26 di vaccinazione autunnale/invernale anti COVID-19 si avvarrà dei vaccini adattati alla variante LP.8.1;
- una dose di richiamo del vaccino LP.8.1 aggiornato verrà offerta attivamente alle categorie individuate nell'allegato 2. La dose di richiamo è annuale. L'aver contratto una infezione da SARS-CoV-2, anche recente, dopo il precedente richiamo, non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione;
- è possibile la co-somministrazione dei nuovi vaccini aggiornati con altri vaccini (con particolare riferimento al vaccino antinfluenzale), fatte salve eventuali specifiche indicazioni d'uso o valutazioni cliniche;
- si raccomanda il rispetto dei principi delle buone pratiche vaccinali, la valutazione del rapporto benefici/rischi specifico per età e genere e l'attenzione nel segnalare tempestivamente qualsiasi sospetta reazione avversa al sistema di farmacovigilanza dell'AIFA. Si rammenta che le sospette reazioni avverse ai farmaci, compresi i vaccini, possono essere segnalate sia dagli operatori sanitari che da ogni cittadino attraverso le

[1] WHO. "*Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines". 15-05-25*. Disponibile al link: https://www.who.int/news/item/15-05-2025-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines
EMA. "*ETF recommends updating COVID-19 vaccines to target new LP.8.1 variant*." Disponibile al link: https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-recommends-updating-covid-19-vaccines-target-new-lp81-variant#external-links-76615
EMA "*EMA recommendation to update the antigenic composition of authorised COVID-19 vaccines for 2025-2026*" Disponibile al link: .https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-recommendation-update-antigenic-composition-authorised-covid-19-vaccines-2025-2026_en.pdf
WHO. "*Standing recommendations for COVID-19 issued by the Director-General of the World Health Organization (WHO) in accordance with the International Health Regulations (2005) (IHR)*". 9-8-23. Disponibile al link: https://www.who.int/publications/m/item/standing-recommendations-for-covid-19-issued-by-the-director-generalof-the-world-health-organization-(who)-in-accordance-with-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)
ECDC. "*Epidemiological update: SARS-CoV-2 and NB.1.8.1 variant assessment*" 13.06.2025. Disponibile al link: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-sars-cov-2-and-nb181-variant-assessment

modalità previste sul sito dell'AIFA al link: https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse;

- fermo restando il contributo ed il ruolo dei Dipartimenti di Prevenzione, si raccomanda alle Regioni ed alle PP.AA. di implementare le opportune misure organizzative, con particolare riferimento alla collaborazione operativa dei Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta, delle Farmacie e della rete specialistica ospedaliera e territoriale incluse le strutture per lungodegenti, atte a garantire una maggiore offerta attiva della vaccinazione alle persone a rischio di sviluppare forme gravi della malattia, facilitando così la tempestiva adesione alle campagne vaccinali;
- si raccomanda, inoltre, di rafforzare le attività di comunicazione e informazione e di rendere possibile ai cittadini la prenotazione della vaccinazione anti COVID-19 tramite piattaforma regionale online.

Tali indicazioni potranno essere aggiornate sulla base dell'andamento epidemiologico, dell'acquisizione di nuove evidenze scientifiche e/o dell'eventuale aggiornamento dei vaccini a nuove varianti.

Il CAPO DIPARTIMENTO
DELLA PREVENZIONE, DELLA RICERCA
E DELLE EMERGENZE SANITARIE
Dr.ssa Maria Rosaria Campitiello

Maria Rosaria
Campitiello
22.09.2025
17:17:52
GMT+02:00

Referenti:
Il Direttore dell'Ufficio 3 DPRES
Ulrico Angeloni
Anna Caraglia Ufficio 3 DPRES
Il Direttore dell'Ufficio 2 DG EME
Giovanna Laurendi
Sobha Pilati
Alessandra Lauriano

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Non diluire prima dell'uso.

Tabella 1. Composizione qualitativa e quantitativa di Comirnaty Omicron XBB.1.5

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Dose(i) per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Contenuto per dose**
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino monodose (capsula di chiusura grigia)	1 dose da 0,3 mL	Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di raxtozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura grigia)	6 dosi da 0,3 mL	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,3 mL	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino monodose (capsula di chiusura blu)	1 dose da 0,3 mL	Ogni dose (0,3 mL) contiene 10 microgrammi di raxtozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura blu)	6 dosi da 0,3 mL	

Raxtozinameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free)* dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile si presenta come una dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile si presenta come una dispersione da limpida a leggermente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersione per preparazione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 5 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL in soggetti di età pari o superiore a 12 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età)
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL in bambini di compresa fra 5 e 11 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Soggetti severamente immunocompromessi
È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi, in accordo alle raccomandazioni nazionali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto delle altre formulazioni.

La sicurezza e l'efficacia del vaccino nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite.

Anziani
Non è necessario alcun adattamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersione per preparazione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare (vedere paragrafo 6.6). Non diluire prima dell'uso.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

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

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

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

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

Flaconcini monodose
I flaconcini monodose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 contengono 1 dose da 0,3 mL di vaccino:
- aspirare una singola dose da 0,3 mL di Comirnaty Omicron XBB.1.5;
- gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Flaconcini multidose
I flaconcini multidose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 contengono 6 dosi da 0,3 mL di vaccino. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:
- ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Siringhe preriempite
- Ogni siringa preriempita monodose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 contiene 1 dose da 0,3 mL di vaccino;
- inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare ulteriori dosi del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite
Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali.

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

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

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

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

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

Soggetti immunocompromessi
La sicurezza e l'immunogenicità sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'efficacia di Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino
Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile può essere somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale stagionale.

Nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino pneumococcico coniugato (*pneumococcal conjugate vaccine*, PCV).

Nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per il virus respiratorio sinciziale (*respiratory syncytial virus*, RSV).

Nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV e un vaccino antinfluenzale ad alta dose.

Vaccini iniettabili diversi devono essere somministrati in sedi di iniezione diverse.

La somministrazione concomitante di Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili.

Tuttavia, i dati provenienti da studi clinici relativi all'uso di Comirnaty in partecipanti in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Un ampio numero di dati osservazionali relativi a donne in gravidanza vaccinate durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non mostra alcun aumento degli esiti avversi in gravidanza. Sebbene i dati relativi agli esiti in gravidanza in seguito alla vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione siano al momento in numero limitato, non è stato osservato alcun aumento del rischio di aborto spontaneo. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati disponibili relativi ai vaccini contro altre varianti, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante l'allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica al vaccino di donne in allattamento è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty Omicron XBB.1.5 è stata estrapolata dai dati di sicurezza relativi ai vaccini Comirnaty precedenti.

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi
Nello Studio 3, un totale di 3 109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty 10 mcg inizialmente autorizzato e un totale di 1 538 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 20 maggio 2022, 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mcg e 725 placebo) bambini sono stati seguiti per almeno 4 mesi dopo la seconda dose per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (≥ 20%), mialgia, brividi e diarrea (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo
In un sottogruppo dello Studio 3, un totale di 2 408 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty 10 mcg almeno 5 mesi (intervallo: 5,3-19,4 mesi) dopo il completamento del ciclo primario. L'analisi del sottogruppo dello Studio 3 di fase 2-3 si basa sui dati raccolti fino alla data limite del 28 febbraio 2023 (follow-up mediano: 6,4 mesi).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo il completamento del ciclo primario. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni dopo la dose di richiamo sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 30%), cefalea (> 20%), mialgia, brividi, arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (> 10%).

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi del follow-up di sicurezza a lungo termine dello Studio 2, 2 260 adolescenti (1 131 trattati con Comirnaty e 1 129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1 559 adolescenti (786 trattati con Comirnaty e 773 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione della seconda dose.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano

ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 90%), stanchezza e cefalea (> 70%), mialgia e brividi (> 40%), artralgia e piressia (> 20%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato, mentre un totale di 22 021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20 519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25 651 (58,2%) partecipanti (13 031 trattati con Comirnaty e 12 620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15 111 partecipanti (7 704 trattati con Comirnaty e 7 407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10 540 partecipanti (5 327 trattati con Comirnaty e 5 213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

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

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

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo
Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 8,3 mesi (intervallo: 1,1-8,5 mesi), e 301 partecipanti sono stati seguiti per ≥ 6 mesi dalla somministrazione del richiamo alla data limite (22 novembre 2021).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia (> 30%), brividi e artralgia (> 20%).

Nello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla vaccinazione di richiamo, partecipanti di età pari o superiore a 16 anni reclutati dallo Studio 2 hanno ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty (5 081 partecipanti) o placebo (5 044 partecipanti) almeno 6 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 2,8 mesi (intervallo: 0,3-7,5 mesi) dalla somministrazione del richiamo durante il follow-up in cieco controllato verso placebo alla data limite (8 febbraio 2022). Di questi, 1 281 partecipanti (895 trattati con Comirnaty e 386 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione del richiamo di Comirnaty. Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 825 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 11,2 mesi (intervallo: 6,3-20,1 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto

un follow-up mediano di 9,5 mesi (intervallo: 1,5-10,7 mesi), sulla base dei dati raccolti fino alla data limite (3 novembre 2022). Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo le dosi di richiamo successive
La sicurezza della dose di richiamo di Comirnaty in partecipanti di età pari o superiore a 12 anni è stata estrapolata dai dati di sicurezza ricavati da studi sulla dose di richiamo di Comirnaty in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni.

Un sottogruppo di 325 adulti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni, che avevano completato 3 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty hanno avuto un follow-up mediano di 1,4 mesi fino alla data limite di raccolta dei dati dell'11 marzo 2022. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate in questi partecipanti sono state dolore in sede di iniezione (> 70%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia e brividi (> 20%) e artralgia (> 10%).

In un sottogruppo dello Studio 4 (fase 3), 305 adulti di età > 55 anni, che avevano completato 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,7 mesi fino alla data limite del 16 maggio 2022. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty si è dimostrato simile a quello osservato dopo la dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età superiore a 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%), mialgia e brividi (> 10%).

Dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato
Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza in 5 studi indipendenti riguardanti l'uso della dose di richiamo con Comirnaty nei soggetti che avevano completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa).

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 6 (fase 3), 113 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi) da 2,6 a 8,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%) e dolore muscolare (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 5 (fase 2/3), 107 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 313 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 306 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi) da 5,4 a 16,9 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,5 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età pari o superiore a 12 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 40%), dolore muscolare (> 20%), brividi (> 10%) e dolore articolare (> 10%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia[a]
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria[b], angioedema[b])
	Non nota	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro[d]; letargia
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta[c]
	Non nota	Parestesia[d]; ipoestesia[d]
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite[d]; pericardite[d]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea[d]
	Comune	Nausea; vomito[d,j]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi; sudorazioni notturne
	Non nota	Eritema multiforme[d]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia; mialgia
	Non comune	Dolore a un arto[e]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Flusso mestruale abbondante[i]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione; stanchezza; brividi; piressia[f]; tumefazione in sede di iniezione
	Comune	Arrossamento in sede di iniezione[h]
	Non comune	Astenia; malessere; prurito in sede di iniezione
	Non nota	Tumefazione estesa dell'arto vaccinato[d]; gonfiore del viso[g]

a. Nei partecipanti di età pari o superiore a 5 anni è stata segnalata una maggiore frequenza di linfoadenopatia dopo una dose di richiamo (≤ 2,8%) rispetto alle dosi primarie (≤ 0,9%) del vaccino.
b. Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'raro'.
c. Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose

(il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.

d. Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
e. Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
f. È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
g. Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
h. L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni.
i. La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.
j. Il vomito è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età compresa fra 5 e 18 anni.

Popolazioni speciali

Bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty
Lo studio C4591015 (Studio 9), uno studio di fase 2/3 controllato verso placebo, ha valutato un totale di 346 partecipanti in gravidanza che avevano ricevuto Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). I bambini di prima infanzia (Comirnaty n = 167 oppure placebo n = 168) sono stati valutati fino a 6 mesi. Non sono state identificate problematiche di sicurezza attribuibili alla vaccinazione delle madri con Comirnaty.

Partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)
Nello studio C4591024 (Studio 10), un totale di 124 partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni ha ricevuto Comirnaty (vedere paragrafo 5.1).

Sicurezza della somministrazione concomitante del vaccino

Somministrazione concomitante con un vaccino antinfluenzale stagionale
Lo Studio 8, uno studio di fase 3, ha messo a confronto partecipanti di età compresa tra 18 e 64 anni che avevano ricevuto Comirnaty somministrato insieme a un vaccino antinfluenzale stagionale inattivato (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV) quadrivalente, seguito da placebo un mese dopo, e partecipanti che avevano ricevuto un vaccino antinfluenzale inattivato con placebo, seguito da solo Comirnaty un mese dopo (n = da 553 a 564 partecipanti in ciascun gruppo).

Somministrazione concomitante con un vaccino pneumococcico coniugato
Lo Studio 11 (B7471026), uno studio di fase 3, ha messo a confronto partecipanti di età pari o superiore a 65 anni che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty somministrata insieme a un vaccino pneumococcico coniugato 20-valente (*20-valent pneumococcal conjugate vaccine*, 20vPNC) (n = 187) e partecipanti che avevano ricevuto solo Comirnaty (n = 185).

Somministrazione concomitante con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV o con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV e un vaccino antinfluenzale ad alta dose
Lo Studio 12 (C5481001), uno studio di fase 1/2, ha messo a confronto partecipanti di età pari o superiore a 65 anni che avevano ricevuto Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e un vaccino per l'RSV somministrati insieme nello stesso braccio, più un vaccino antinfluenzale quadrivalente (*quadrivalent influenza vaccine*, QIV) ad alta dose (n = 158) oppure placebo (n = 157) nell'altro braccio, e partecipanti che avevano ricevuto i singoli vaccini somministrati con placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95%: 0,255-0,275) di

miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,56 casi in più (IC al 95%: 0,37-0,74) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Un numero limitato di dati indica che il rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con Comirnaty nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sembra essere inferiore a quello osservato nella fascia di età compresa fra 12 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di dosi maggiori di quelle raccomandate di Comirnaty nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa. In generale, gli eventi avversi segnalati nei casi di sovradosaggio sono risultati simili al profilo noto delle reazioni avverse di Comirnaty.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 103 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Il 57,3% dei pazienti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una quarta dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e il 58,4% dei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una terza dose di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

La risposta immunitaria 1 mese dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli neutralizzanti specifici per Omicron BA.4/BA.5 generalmente simili ai titoli osservati nel gruppo di confronto che ha ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Inoltre, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli specifici per il ceppo di riferimento simili ai titoli misurati nel gruppo di confronto.

I risultati di immunogenicità del vaccino dopo una dose di richiamo nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3. Studio 6 – Rapporto della media geometrica e media geometrica dei titoli anticorpali – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 5-11 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	Punto temporale di campionamento[a]	Gruppo del vaccino (come da assegnazione/randomizzazione)				
		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mcg Dose 4 e 1 mese dopo la dose 4		Studio 3 Comirnaty 10 mcg Dose 3 e 1 mese dopo la dose 3		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mcg
		n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMR[d] (IC al 95%[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mese	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 mese	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 5, 105 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 297 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 286 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Il 75,2% dei partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, il 71,7% di quelli di età compresa fra 18 e 55 anni e il 61,5% di quelli di età pari o superiore a 56 anni erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti al 50% (NT50) diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 4 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a Comirnaty in termini di rapporto della media geometrica (GMR) e la sua non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta rispetto alla risposta anti-Omicron BA.4-5, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento in termini di GMR (Tabella 4).

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4/BA.5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni, rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni, che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 hanno dimostrato la non inferiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 4).

Lo studio ha anche valutato i livelli degli NT50 diretti contro la variante Omicron BA.4-5 di SARS-CoV-2 e i ceppi di riferimento prima della vaccinazione e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) (Tabella 5).

Tabella 4. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 e Comirnaty nel sottogruppo dello Studio 4 – soggetti con o senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Studio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56 anni**	**≥ 56 anni Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[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]
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino ≥ 56 anni**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[j])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei titoli neutralizzanti trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titolo neutralizzante al basale (scala logaritmica) e gruppo di vaccino o fascia di età come termini.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67.
f. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.
g. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
h. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.
i. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
j. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
k. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale.
l. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana) per la differenza di proporzioni. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.
n. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.

Tabella 5. Medie geometriche dei titoli anticorpali – sottogruppi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dello Studio 5 –prima e 1 mese dopo il richiamo (quarta dose) – partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – con o senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	Punto temporale di campionamento[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12-17 anni		18-55 anni		≥ 56 anni	
		n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mese	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 mese	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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4-5 di Omicron B.1.1.529).

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato

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

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

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi del vaccino a mRNA anti-COVID-19 inizialmente autorizzato oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di

60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36 621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18 242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18 379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1 616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2 214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2 222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m^2, malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 6.

Tabella 6. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 18 198 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)[e]**
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

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

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

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

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 7.

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

Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 20 998 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 21 096 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%[e])**
Tutti i partecipanti[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.
a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di

COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

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

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

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

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 8), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 8. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])	**Placebo Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%[c])**
Dopo la dose 1[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

- segni clinici a riposo indicativi di una severa malattia sistemica (frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, saturazione di ossigeno ≤ 93% in aria ambiente e a livello del mare, o un rapporto fra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e frazione inspirata di ossigeno < 300 mmHg);
- insufficienza respiratoria [definita come necessità di ricorrere a ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)];

- evidenza di shock (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg, pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg o che richieda l'uso di farmaci vasopressori);
- disfunzione renale, epatica o neurologica acuta significativa;
- ricovero in terapia intensiva;
- decesso.

a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi iniziale dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (corrispondente ad una durata mediana del follow-up di > 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose) senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1 110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

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

Nell'analisi di efficacia aggiornata dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 057 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 28 casi tra i 1 030 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 86,8 e 100,0) nel periodo in cui la variante Alpha era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 30 casi tra i 1 109 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 87,5 e 100,0).

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

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

soddisfatto, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto della media geometrica (GMR) è risultato > 0,67.

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi
Lo Studio 3 è uno studio di fase 1/2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi iniziali dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 9. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 9. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose Na=1 305 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)	**Placebo Na=663 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)**
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

È stata condotta un'analisi di efficacia prespecificata, guidata da ipotesi, con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Nell'analisi di efficacia dello Studio 3 condotta su bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa, si sono verificati 10 casi tra i 2 703 partecipanti che avevano ricevuto

il vaccino, e 42 casi tra i 1 348 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'88,2% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 76,2 e 94,7) nel periodo in cui la variante Delta era il ceppo circolante prevalente. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 12 casi tra i 3 018 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 511 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'85,7% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 72,4 e 93,2).

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

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-1 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) e di quella dei giovani adulti di età compresa fra 16 e 25 anni di età era dell'1,04 (IC al 95% a due code: 0,93; 1,18). Tra i partecipanti che non presentavano evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, il 99,2% dei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e il 99,2% dei soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni presentavano siero-risposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sierorisposta tra le 2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 10.

Tabella 10. Riassunto del rapporto della media geometrica per il titolo neutralizzante al 50% e differenza nelle percentuali di soggetti con siero-risposta – confronto tra bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (Studio 3) e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) – soggetti senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – sottogruppo di *immunobridging* – Fase 2/3 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19			
		10 mcg/dose 5-11 anni N[a]=264	**30 mcg/dose 16-25 anni N[a] = 253**	**5-11 anni/ 16-25 anni**	
	Punto temporale[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**GMT[c] (IC al 95[c])**	**GMR[d] (IC al 95[d])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Media geometrica del titolo[f] neutralizzante al 50% (GMT[c])	1 mese dopo la dose 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporale[b]	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**% di differenza[i] (IC al 95[j])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzant	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99.9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

e al 50%[f]					

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

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

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

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sierorisposta.
b. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
e. L'*immunobridging* basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

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

L'efficacia di una dose di richiamo di Comirnaty si basava sulla misurazione dei titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) (USA_WA1/2020) nello Studio 2. In questo studio, la dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 8 mesi (mediana 7 mesi) dopo la seconda dose. Nello Studio 2, le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario in soggetti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 entro 1 mese dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo hanno dimostrato la non inferiorità sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta. La sierorisposta in un partecipante era definita come il raggiungimento di un aumento ≥ 4 volte del valore di NT50 rispetto al basale (prima del ciclo primario). Queste analisi sono riassunte nella Tabella 11.

Tabella 11. Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – confronto in termini di GMT e tasso di sierorisposta fra 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo e 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario – partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la dose di richiamo* – popolazione sottoposta a somministrazione della dose di richiamo, valutabile ai fini dell'immunogenicità [±]

	n	1 mese dopo la dose di richiamo (IC al 95%)	1 mese dopo il ciclo primario (IC al 95%)	1 mese dopo la dose di richiamo - 1 mese dopo il ciclo primario (IC al 97,5%)	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT[b])	212[a]	2 466,0[b] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	S[d]
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[†]	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	S[i]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacia relativa del vaccino nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo la dose di richiamo

Un'analisi ad interim di efficacia dello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla dose di richiamo condotto in circa 10 000 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni arruolati dallo Studio 2 ha valutato i casi confermati di COVID-19 raccolti da un minimo di 7 giorni dopo la vaccinazione di richiamo alla data limite di raccolta dei dati del 5 ottobre 2021, corrispondente ad un follow-up mediano di 2,5 mesi dopo il richiamo. La dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 13 mesi (mediana 11 mesi) dopo la seconda dose. L'efficacia vaccinale della dose di richiamo di Comirnaty dopo la somministrazione del ciclo primario è stata valutata rispetto al gruppo del richiamo placebo, che aveva ricevuto solo la serie primaria.

Le informazioni sull'efficacia relativa del vaccino per i partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono presentate nella Tabella 12. L'efficacia relativa del vaccino nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 è stata del 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 88,5 e 97,9%), simile a quella osservata nei partecipanti senza evidenza di infezione pregressa. I casi primari di COVID-19 osservati a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo sono stati 7 nel gruppo Comirnaty e 124 nel gruppo placebo.

Tabella 12. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo – partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose di richiamo in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[a] = 4 695** **Casi** **n1[b]** **Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo** **N[a] = 4 671** **Casi** **n1[b]** **Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia relativa del vaccino[e] (IC al 95%[f])**
Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. Efficacia relativa del vaccino del gruppo del richiamo con Comirnaty rispetto al gruppo placebo (senza richiamo).

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

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo la dose di richiamo
È stata somministrata una dose di richiamo di Comirnaty a 401 partecipanti dello Studio 3 selezionati in modo casuale. L'efficacia di una dose di richiamo nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni è stata estrapolata dai dati relativi all'immunogenicità. La valutazione dell'immunogenicità è stata effettuata tramite misurazione dei valori di NT50 diretti contro il ceppo di riferimento di SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a prima della dose di richiamo hanno dimostrato un incremento sostanziale dei valori di GMT in soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della seconda dose e della dose di richiamo. Questa analisi è riassunta nella Tabella 13.

Tabella 13. Riassunto della media geometrica dei titoli anticorpali – NT50 – partecipanti senza evidenza di infezione – fase 2/3 – gruppo di immunogenicità – età compresa fra 5 e 11 anni – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di campionamento[a]		
Saggio	**1 mese dopo la dose di richiamo (n[b]=67)** **GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo la dose 2** **GMR[d] (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.
a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (1 mese dopo la dose di richiamo meno 1 mese dopo la dose 2) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

Immunogenicità della dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato
L'efficacia della dose di richiamo con Comirnaty (30 mcg) nei soggetti che hanno completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa) si evince dai dati sull'immunogenicità di uno studio clinico indipendente in aperto di fase 1/2 (NCT04889209) condotto dai *National Institutes of Health* (NIH) negli Stati Uniti. In tale studio, soggetti adulti (fascia di età da 19 a 80 anni) che avevano completato la vaccinazione primaria con 2 dosi di Moderna 100 mcg (N = 51, età media 54±17), una singola dose di Janssen (N = 53, età media 48±14) o 2 dosi di Comirnaty 30 mcg (N = 50, età media 50±18) almeno 12 settimane prima dell'arruolamento e senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2, hanno ricevuto una dose di richiamo con Comirnaty (30 mcg). Il richiamo con Comirnaty ha indotto un aumento del rapporto GMR dei titoli neutralizzanti di 36, 12 e 20 volte dopo la somministrazione primaria rispettivamente delle dosi di Janssen, Moderna e Comirnaty.

Il richiamo eterologo con Comirnaty è stato inoltre valutato nello studio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), una sperimentazione multicentrica, randomizzata, controllata, di fase 2

sulla terza dose di richiamo del vaccino anti-COVID-19, nella quale sono stati randomizzati 107 partecipanti adulti (età mediana 71 anni, intervallo interquartile da 54 a 77 anni) almeno 70 giorni dopo aver ricevuto 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca. Dopo il ciclo primario con il vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca, la variazione del rapporto GMR del titolo anticorpale neutralizzante NT50 contro lo pseudovirus (wild-type) è aumentata di 21,6 volte con la dose di richiamo eterologa con Comirnaty (n = 95).

Immunogenicità nei partecipanti di età > 55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)
In un'analisi ad interim su un sottogruppo dello Studio 4 (Sottostudio E), 305 partecipanti di età > 55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 8.

Immunogenicità nei partecipanti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)
Nel Sottostudio D [un sottogruppo dello Studio 2 (fase 3) e dello Studio 4 (fase 3)], 325 partecipanti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 14.

Tabella 14. Riassunto dei dati di immunogenicità ricavati dai partecipanti al Sottostudio D (coorte 2, gruppo completo allargato) e al Sottostudio E (coorte allargata, sottogruppo di immunogenicità) dello Studio C4591031 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty 30 mcg – partecipanti senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di somministrazione/ campionamento[a]	**Sottostudio D (età compresa fra 18 e ≤ 55 anni) Comirnaty 30 mcg**		**Sottostudio E (età > 55 anni) Comirnaty 30 mcg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (IC al 95%[d])**	**N[b]**	**GMT (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mese	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 mese	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Tasso di sierorisposta 1 mese dopo la dose 4		**N[c]**	**n[e] (%) (IC al 95%[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (IC al 95%[f])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/1 mese	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/1 mese	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

Nota: il tempo mediano trascorso tra la terza dose e la quarta dose di Comirnaty 30 mcg è di 4,0 mesi per la coorte 2 del Sottostudio D e di 6,3 mesi per la coorte allargata del Sottostudio E.

Nota: gruppo completo allargato (*Full Expanded Set*) del Sottostudio D = coorte 2 escluso il gruppo sentinella; sottogruppo di immunogenicità del Sottostudio E = un campione casuale di 230 partecipanti in ciascun gruppo di vaccino, selezionato dalla coorte allargata.

Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e alla visita effettuata 1 mese dopo la vaccinazione, e con NAAT [tampone nasale] negativo alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e a ogni visita non programmata prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) e con anamnesi negativa per COVID-19.

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione del vaccino in studio). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
d. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
e. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
f. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

Immunogenicità nelle partecipanti in gravidanza e nei bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty

Lo Studio 9 è stato uno studio multinazionale, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 2/3 che ha arruolato partecipanti in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni a ricevere 2 dosi di Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). Le partecipanti in gravidanza hanno ricevuto la prima dose di Comirnaty a 24-34 settimane di gestazione, e la maggior parte di esse (90,2%) ha ricevuto la seconda dose da 19 a 23 giorni dopo la prima dose.

È stata condotta un'analisi descrittiva di immunogenicità nelle partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty nello Studio 9 rispetto a un sottogruppo di confronto composto da partecipanti non in gravidanza dello Studio 2, volta a valutare il rapporto dei valori di GMT (GMR) degli anticorpi neutralizzanti 1 mese dopo la dose 2. La popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità che aveva ricevuto Comirnaty nel gruppo di partecipanti in gravidanza dello Studio 9 (n = 111) e nel gruppo di partecipanti non in gravidanza dello Studio 2 (n = 114) aveva un'età mediana di 30 anni (intervallo: 18 - 44 anni) ed era composta rispettivamente per il 37,8% e per il 3,5% da partecipanti positive a SARS-CoV-2 al basale.

Tra le partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la dose 2, i valori di GMT degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 al 50% osservati 1 mese dopo la dose 2 sono risultati inferiori nelle partecipanti in gravidanza (Studio 9) quando confrontati con le partecipanti non in gravidanza (Studio 2) (il rapporto dei valori di GMT [GMR] era pari a 0,67; IC al 95%: 0,50-0,90).

Tra le partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la dose 2, i valori di GMT aggiustati secondo il modello 1 mese dopo la dose 2 sono risultati simili nelle partecipanti in gravidanza quando confrontati con le partecipanti non in gravidanza (il rapporto dei valori di GMT [GMR] aggiustato secondo il modello era pari a 0,95; IC al 95%: 0,69-1,30). I valori di GMT e GMR aggiustati in base al modello sono stati calcolati utilizzando un modello di regressione con aggiustamento per età e titoli neutralizzanti al basale.

Immunogenicità nei partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)
Lo Studio 10 è uno studio in aperto di fase 2b (n = 124) che ha arruolato partecipanti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 18 anni che erano in terapia immunomodulante, o erano stati sottoposti a trapianto di organo solido (nei 3 mesi precedenti) ed erano in terapia immunosoppressiva, o erano stati sottoposti a trapianto di midollo osseo o cellule staminali almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, e partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni in trattamento per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) o leucemia linfocitica cronica (CLL), o in emodialisi per nefropatia secondaria o terminale, o in terapia immunomodulante per malattia infiammatoria autoimmune. I partecipanti hanno ricevuto 4 dosi di Comirnaty adatte all'età (3 mcg, 10 mcg oppure 30 mcg): le prime 2 dosi a distanza di 21 giorni, la terza dose 28 giorni dopo la seconda dose, seguita da una quarta dose da 3 a 6 mesi dopo la dose 3.

L'analisi dei dati sull'immunogenicità 1 mese dopo la dose 3 (26 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 56 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 11 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) e 1 mese dopo la dose 4 (16 partecipanti età compresa tra 2 e < 5 anni, 31 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 6 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) nella popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità senza evidenza di infezione pregressa hanno dimostrato una risposta immunitaria indotta dal vaccino. I valori di GMT osservati sono risultati sostanzialmente più elevati 1 mese dopo la dose 3, sono aumentati ulteriormente 1 mese dopo la dose 4, e si sono mantenuti elevati 6 mesi dopo la dose 4 rispetto ai livelli osservati prima della somministrazione del vaccino in studio in tutte le fasce di età e in tutti i sottogruppi di patologia.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterolo
Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini

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

Quando conservati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C il periodo di validità è 18 mesi.
Durante il periodo di validità di 18 mesi, dopo lo scongelamento, i flaconcini (precedentemente congelati) possono essere conservati per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

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

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

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento
Possono essere conservati e trasportati per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 18 mesi.

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

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

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

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

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

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

Flaconcini aperti

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di apertura escluda ogni rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

Siringhe preriempite

Confermare le condizioni di conservazione riportate per le diverse tipologie di siringhe preriempite.

Siringhe preriempite in plastica
Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra −90 °C e −60 °C.
Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra −90 °C e −60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Quando conservate a una temperatura compresa tra −90 °C e −60 °C il periodo di validità è 12 mesi.

Durante il periodo di validità di 12 mesi, dopo lo scongelamento, le siringhe preriempite (precedentemente congelate) possono essere conservate per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Procedura di scongelamento per le siringhe preriempite in plastica
Le confezioni congelate da 10 siringhe preriempite devono essere scongelate nella scatola originale a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 60 minuti.

Siringhe preriempite in plastica (precedentemente congelate), dopo lo scongelamento
Possono essere conservate e trasportate per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 12 mesi

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

Prima dell'uso, le siringhe preriempite scongelate possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero
Le informazioni seguenti servono a fornire una guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

Se una singola siringa preriempita congelata viene scongelata a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) fuori dalla scatola, la siringa preriempita non deve essere conservata e deve essere utilizzata immediatamente.

I dati sulla stabilità indicano che la siringa preriempita rimane stabile per un massimo di 10 settimane se conservata a temperature comprese tra −2 °C e 2 °C, durante il periodo di conservazione di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Siringhe preriempite in vetro
Il vaccino sarà fornito e conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato). Quando conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C il periodo di validità è 8 mesi.

Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini e siringhe preriempite in plastica

Conservare i flaconcini monodose, i flaconcini multidose e le siringhe preriempite in plastica congelate in congelatore a una temperatura compresa tra −90 °C e −60 °C.

Siringhe preriempite in vetro

Conservare le siringhe preriempite in vetro a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Flaconcini e siringhe preriempite

Conservare il vaccino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tabella 15. Natura e contenuto del contenitore di Comirnaty Omicron XBB.1.5

Presentazione del medicinale	**Contenuto**	**Contenitore**	**Dose(i) per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Confezioni**
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Fornito in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.	Flaconcino monodose (capsula di chiusura grigia)	1 dose da 0,3 mL	10 flaconcini
		Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura grigia)	6 dosi da 0,3 mL	10 flaconcini o 195 flaconcini
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Fornito in una siringa preriempita monodose con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.	Siringa in plastica di copolimero di olefina ciclica a catena lunga da 1 mL	1 dose da 0,3 mL	10 siringhe preriempite
		Siringa in vetro di tipo I		
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Fornito in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.	Flaconcino monodose (capsula di chiusura blu)	1 dose da 0,3 mL	10 flaconcini
		Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura blu)	6 dosi da 0,3 mL	10 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Istruzioni valide per i flaconcini monodose e multidose

- **Verificare** che il flaconcino abbia:
  - una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e bambini ≥ 12 anni), oppure
  - una **capsula di chiusura in plastica blu** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
  - Flaconcini monodose: possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini monodose.
  - Flaconcini multidose: possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini multidose.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come:
  - **capsula di chiusura grigia:** una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili;
  - **capsula di chiusura blu:** una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili.
- In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
    - Aspirare 0,3 mL di Comirnaty Omicron XBB.1.5.
    - Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
    - Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
    - Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a

garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino multidose. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Istruzioni valide per le siringhe preriempite

Siringhe preriempite in plastica
- Le siringhe preriempite congelate devono essere completamente scongelate prima dell'uso.
  - È possibile scongelare una confezione da 10 siringhe preriempite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Possono essere necessarie 2 ore per lo scongelamento.
  - In alternativa, è possibile scongelare una scatola da 10 siringhe preriempite per 60 minuti a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C).
- Se una singola siringa preriempita viene scongelata fuori dalla scatola a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C), questa deve essere utilizzata immediatamente.
- Al momento di trasferire le siringhe preriempite alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola. Se le siringhe sono fornite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, verificare che la data di scadenza sia stata aggiornata.
- Dopo lo scongelamento, le siringhe preriempite (precedentemente congelate) possono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.
- Prima dell'uso, le siringhe preriempite scongelate possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Siringhe preriempite in vetro
- Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Tabella 16. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Comirnaty Omicron XBB.1.5

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcini monodose	EU/1/20/1528/018
	Flaconcini multidose	EU/1/20/1528/019 EU/1/20/1528/020
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringhe preriempite in plastica	EU/1/20/1528/025
	Siringhe preriempite in vetro	EU/1/20/1528/027
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcini monodose	EU/1/20/1528/022
	Flaconcini multidose	EU/1/20/1528/023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tabella 1. Composizione qualitativa e quantitativa di Comirnaty Omicron XBB.1.5

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Dosi per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Contenuto per dose**
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile	Flaconcino multidose (1,3 mL) (capsula di chiusura arancione)	10 dosi da 0,2 mL dopo la diluizione	Ogni dose (0,2 mL) contiene 10 microgrammi di raxtozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile	Flaconcino multidose (0,4 mL) (capsula di chiusura marrone)	10 dosi da 0,2 mL dopo la diluizione	Ogni dose (0,2 mL) contiene 3 microgrammi di raxtozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose (0,48 mL) (capsula di chiusura gialla)	3 dosi da 0,3 mL dopo la diluizione	Ogni dose (0,3 mL) contiene 3 microgrammi di raxtozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).

Raxtozinameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free)* dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile si presenta come una dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile:

Contenitore	Aspetto
Flaconcino multidose (0,4 mL) (capsula di chiusura marrone)	Il vaccino si presenta come una dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).
Flaconcino multidose (0,48 mL) (capsula di chiusura gialla)	Il vaccino si presenta come una dispersione da limpida a leggermente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty Omicron XBB.1.5 concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, nella prima infanzia, nei bambini di età compresa fra 6 mesi e 11 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età)
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da 0,2 mL in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che non hanno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o senza storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 3 dosi. Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che hanno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o con storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose in bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 mesi e 4 anni.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Soggetti severamente immunocompromessi
È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi, in accordo alle raccomandazioni nazionali (vedere paragrafo 4.4).

Intercambiabilità
Il ciclo primario per Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose può essere costituito da qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale, senza tuttavia superare il numero totale di dosi previste come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori non è stata stabilita.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia del vaccino nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi, non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Comirnaty Omicron XBB.1.5 concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Capsula di chiusura arancione (flaconcino da 10 dosi) o capsula di chiusura marrone (flaconcino da 10 dosi)
Dopo la diluizione, i flaconcini con **capsula di chiusura arancione** o **capsula di chiusura marrone** di Comirnaty Omicron XBB.1.5 contengono **10 dosi da 0,2 mL** di vaccino. Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:
- ogni dose deve contenere **0,2 mL** di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,2 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Capsula di chiusura gialla (flaconcino da 3 dosi)
Dopo la diluizione, i flaconcini con **capsula di chiusura gialla** di Comirnaty Omicron XBB.1.5 contengono **3 dosi da 0,3 mL** di vaccino. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare siringhe e aghi standard. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:
- ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Nella prima infanzia, in bambini di età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, la sede di iniezione raccomandata è la parte anterolaterale della coscia. Nei soggetti di età compresa fra 1 e 4 anni, la sede di iniezione raccomandata è la parte anterolaterale della coscia o della regione deltoidea. Nei soggetti di età pari o superiore a 5 anni, la sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare ulteriori dosi del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite
Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali.

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

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

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

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

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

Soggetti immunocompromessi
La sicurezza e l'immunogenicità sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

L’efficacia di Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

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

Limitazioni dell’efficacia del vaccino
Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Non sono stati effettuati studi d’interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty Omicron XBB.1.5 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all’uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili.

Tuttavia, i dati provenienti da studi clinici relativi all’uso di Comirnaty in partecipanti in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Un ampio numero di dati osservazionali relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non mostra alcun aumento degli esiti avversi in gravidanza. Sebbene i dati relativi agli esiti in gravidanza in seguito alla vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione siano al momento in numero limitato, non è stato osservato alcun aumento del rischio di aborto spontaneo. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati disponibili relativi ai vaccini contro altre varianti, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all’uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante l’allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che Comirnaty possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l’esposizione sistemica al vaccino di donne in allattamento è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante l’allattamento.

Fertilità

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

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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8

possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty Omicron XBB.1.5 è stata estrapolata dai dati di sicurezza relativi ai vaccini Comirnaty precedenti.

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi – dopo 3 dosi
In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 2 176 bambini di prima infanzia (1 458 trattati con il vaccino Comirnaty 3 mcg inizialmente autorizzato e 718 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 6 e 23 mesi. Sulla base dei dati per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alla data limite del 28 febbraio 2023, 720 bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto un ciclo primario di 3 dosi (483 Comirnaty 3 mcg e 237 placebo) sono stati seguiti per un periodo mediano di 1,7 mesi dopo la terza dose.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto qualsiasi dose del ciclo primario sono state irritabilità (> 60%), sonnolenza (> 40%), appetito ridotto (> 30%), dolorabilità in sede di iniezione (> 20%), arrossamento in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 2 e 4 anni – dopo 3 dosi
In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 3 541 bambini (2 368 trattati con Comirnaty 3 mcg e 1 173 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 2 e 4 anni. Sulla base dei dati per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alla data limite del 28 febbraio 2023, 1 268 bambini di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto un ciclo primario di 3 dosi (863 Comirnaty 3 mcg e 405 placebo) sono stati seguiti per un periodo mediano di 2,2 mesi dopo la terza dose.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto qualsiasi dose del ciclo primario sono state dolore in sede di iniezione e stanchezza (> 40%), arrossamento in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi
Nello Studio 3, un totale di 3 109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato e un totale di 1 538 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 20 maggio 2022, 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mcg e 725 placebo) bambini sono stati seguiti per almeno 4 mesi dopo la seconda dose per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (≥ 20%), mialgia, brividi e diarrea (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo
In un sottogruppo dello Studio 3, un totale di 2 408 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty 10 mcg almeno 5 mesi (intervallo: 5,3-19,4 mesi) dopo il completamento del ciclo primario. L'analisi del sottogruppo dello Studio 3 di fase 2-3 si basa sui dati raccolti fino alla data limite del 28 febbraio 2023 (follow-up mediano: 6,4 mesi).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo il completamento del ciclo primario. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni dopo la dose di richiamo sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 30%), cefalea (> 20%), mialgia, brividi, arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (> 10%).

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi del follow-up di sicurezza a lungo termine dello Studio 2, 2 260 adolescenti (1 131 trattati con Comirnaty e 1 129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1 559 adolescenti (786 trattati con Comirnaty e 773 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione della seconda dose.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 90%), stanchezza e cefalea (> 70%), mialgia e brividi (> 40%), artralgia e piressia (> 20%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty 30 mcg, mentre un totale di 22 021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20 519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25 651 (58,2%) partecipanti (13 031 trattati con Comirnaty e 12 620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15 111 partecipanti (7 704 trattati con Comirnaty e 7 407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10 540 partecipanti (5 327 trattati con Comirnaty e 5 213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

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

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

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo
Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 8,3 mesi (intervallo: 1,1-8,5 mesi), e 301 partecipanti sono stati seguiti per ≥ 6 mesi dalla somministrazione del richiamo alla data limite (22 novembre 2021).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia (> 30%), brividi e artralgia (> 20%).

Nello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla vaccinazione di richiamo, partecipanti di età pari o superiore a 16 anni reclutati dallo Studio 2 hanno ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty (5 081 partecipanti) o placebo (5 044 partecipanti) almeno 6 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 2,8 mesi (intervallo: 0,3-7,5 mesi) dalla somministrazione del richiamo durante il follow-up in cieco controllato verso placebo alla data limite (8 febbraio 2022). Di questi, 1 281 partecipanti (895 trattati con Comirnaty e 386 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione del richiamo di Comirnaty. Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 825 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 11,2 mesi (intervallo: 6,3-20,1 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 9,5 mesi (intervallo: 1,5-10,7 mesi), sulla base dei dati raccolti fino alla data limite (3 novembre 2022). Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato

Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza in 5 studi indipendenti riguardanti l'uso della dose di richiamo con Comirnaty nei soggetti che avevano completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa).

Comirnaty adattato alla variante Omicron

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In 2 gruppi dello Studio 6 (fase 3, gruppi 2 e 3), 160 partecipanti (gruppo 2: 92, gruppo 3: 68) di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) da 2,1 a 8,6 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 2, e da 3,8 a 12,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 3. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 4,4 mesi nel gruppo 2, e hanno avuto un follow-up mediano di 6,4 mesi nel gruppo 3.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi sono state irritabilità (> 30%), appetito ridotto (> 20%), sonnolenza, dolorabilità in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 2 e 4 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In 2 gruppi dello Studio 6 (fase 3, gruppi 2 e 3), 1 207 partecipanti (gruppo 2: 218, gruppo 3: 989) di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) da 2,1 a 8,6 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 2, e da 2,8 a 17,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 3. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 4,6 mesi nel gruppo 2, e hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi nel gruppo 3.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 2 e 4 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 30%) e stanchezza (> 20%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un sottogruppo dello Studio 6 (fase 3), 113 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi) da 2,6 a 8,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%) e dolore muscolare (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 5 (fase 2/3), 107 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 313 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 306 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi) da 5,4 a 16,9 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,5 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età pari o superiore a 12 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 40%), dolore muscolare (> 20%), brividi (> 10%) e dolore articolare (> 10%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia[a]
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea[i], prurito, orticaria[b], angioedema[b])
	Non nota	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto[j]
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità[k]
	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea; sonnolenza[k]
	Non comune	Capogiro[d]; letargia
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta[c]
	Non nota	Parestesia[d]; ipoestesia[d]
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite[d]; pericardite[d]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea[d]
	Comune	Nausea; vomito[d,m]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi; sudorazioni notturne
	Non nota	Eritema multiforme[d]
	Molto comune	Artralgia; mialgia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore a un arto[e]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Flusso mestruale abbondante[l]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione; dolorabilità in sede di iniezione[k]; stanchezza; brividi; piressia[f]; tumefazione in sede di iniezione
	Comune	Arrossamento in sede di iniezione[h]
	Non comune	Astenia; malessere; prurito in sede di iniezione
	Non nota	Tumefazione estesa dell'arto vaccinato[d]; gonfiore del viso[g]

a. Nei partecipanti di età pari o superiore a 5 anni è stata segnalata una maggiore frequenza di linfoadenopatia dopo una dose di richiamo (≤ 2,8%) rispetto alle dosi primarie (≤ 0,9%) del vaccino.
b. L'orticaria (partecipanti di età pari o superiore a 5 anni) e l'angioedema (partecipanti di età pari o superiore a 6 mesi) sono classificati nella categoria di frequenza 'raro'.
c. Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
d. Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
e. Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
f. È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
g. Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
h. L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 11 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni.
i. L'eruzione cutanea è classificata nella categoria di frequenza 'comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
j. L'appetito ridotto è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
k. Irritabilità, dolorabilità in sede di iniezione e sonnolenza si riferiscono ai soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
l. La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.
m. Il vomito è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni.

Popolazioni speciali

Bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty
Lo studio C4591015 (Studio 9), uno studio di fase 2/3 controllato verso placebo, ha valutato un totale di 346 partecipanti in gravidanza che avevano ricevuto Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). I bambini di prima infanzia (Comirnaty n = 167 oppure placebo n = 168) sono stati valutati fino a 6 mesi. Non sono state identificate problematiche di sicurezza attribuibili alla vaccinazione delle madri con Comirnaty.

Partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)
Nello studio C4591024 (Studio 10), un totale di 124 partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni ha ricevuto Comirnaty (vedere paragrafo 5.1).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95%: 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,56 casi in più (IC al 95%: 0,37-0,74) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Un numero limitato di dati indica che il rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con Comirnaty nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sembra essere inferiore a quello osservato nella fascia di età compresa fra 12 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di dosi maggiori di quelle raccomandate di Comirnaty nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa. In generale, gli eventi avversi segnalati nei casi di sovradosaggio sono risultati simili al profilo noto delle reazioni avverse di Comirnaty.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Immunogenicità nella prima infanzia, in bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 310 partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) dopo aver ricevuto in precedenza 3 dosi di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione.

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 5 anni che hanno ricevuto Comirnaty (bivalente BA.4-5) come dose di richiamo nello Studio 6, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 in termini di GMR e la non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 3).

Tabella 3. Sottostudio B, gruppo 2 – Rapporti della media geometrica e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3) – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 6 mesi-4 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Rapporti della media geometrica (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3)					
	Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) Studio 6		**Comirnaty (3 mcg) Sottogruppo dello Studio 3**		**Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) / Comirnaty (3 mcg)**
Saggio[f]	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%)[c]**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)	223	1 839,3 (1 630,5; 2 074,9)	238	941,0 (838,1; 1 058,2)	1,95 (1,65; 2,31)[d]
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - ceppo di riferimento - NT50 (titolo)	223	6 636,3 (6 017,5; 7 318,8)	238	7 305,4 (6 645,5; 8 030,7)	0,91 (0,79; 1,04)[e]
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3)					
Saggio[f]	**Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) Studio 6**		**Comirnaty (3 mcg) Sottogruppo dello Studio 3**		**Differenza**
	N[g]	**n[h] (%) (IC al 95%[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (IC al 95%[i])**	**%[j] (IC al 95%[k])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36)[l]
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - ceppo di riferimento - NT50 (titolo)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48)[m]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; medie LS = medie dei minimi quadrati; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della prima dose del vaccino in studio). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta una misurazione post-vaccinazione ≥ 4 × LLOQ.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC a 2 code è stato effettuato elevando a potenza le medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti al basale, stato di infezione post-basale, fascia di età (solo fra ≥ 6 mesi e < 5 anni) e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate. I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dello stesso modello di regressione illustrato sopra.
d. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.
e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
g. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questi valori rappresentano i denominatori per i calcoli delle percentuali.
h. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
i. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
j. Differenza aggiustata fra le percentuali basata sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificata per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espressa come valore percentuale Comirnaty (bivalente BA.4-5) [3 mcg] – Comirnaty [3 mcg]. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
k. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espresso come valore percentuale.
l. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 103 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Il 57,3% dei pazienti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una quarta dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e il 58,4% dei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una terza dose di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

La risposta immunitaria 1 mese dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli neutralizzanti specifici per Omicron BA.4/BA.5 generalmente simili ai titoli osservati nel gruppo di confronto che ha ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Inoltre, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli specifici per il ceppo di riferimento simili ai titoli misurati nel gruppo di confronto.

I risultati di immunogenicità del vaccino dopo una dose di richiamo nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4. Studio 6 – Rapporto della media geometrica e media geometrica dei titoli anticorpali – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 5-11 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	Punto temporale di campionamento[a]	Gruppo del vaccino (come da assegnazione/randomizzazione)				
		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mcg Dose 4 e 1 mese dopo la dose 4		Studio 3 Comirnaty 10 mcg Dose 3 e 1 mese dopo la dose 3		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mcg
		n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMR[d] (IC al 95%[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mese	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 mese	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 5, 105 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 297 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 286 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Il 75,2% dei partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, il 71,7% di quelli di età compresa fra 18 e 55 anni e il 61,5% di quelli di età pari o superiore a 56 anni erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti al 50% (NT50) diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 4 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a Comirnaty in termini di rapporto della media geometrica (GMR) e la sua non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta rispetto alla risposta anti-Omicron BA.4-5, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento in termini di GMR (Tabella 5).

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4/BA.5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni, rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni, che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 hanno dimostrato la non inferiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 5).

Lo studio ha anche valutato i livelli degli NT50 diretti contro la variante Omicron BA.4-5 di SARS-CoV-2 e i ceppi di riferimento prima della vaccinazione e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) (Tabella 6).

Tabella 5. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 e Comirnaty nel sottogruppo dello Studio 4 – soggetti con o senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Studio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56 anni**	**≥ 56 anni Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[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]
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino ≥ 56 anni**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[j])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei titoli neutralizzanti trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titolo neutralizzante al basale (scala logaritmica) e gruppo di vaccino o fascia di età come termini.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67.
f. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.
g. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
h. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.
i. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
j. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
k. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale.
l. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana) per la differenza di proporzioni. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.
n. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.

Tabella 6. Medie geometriche dei titoli anticorpali – sottogruppi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dello Studio 5 – prima e 1 mese dopo il richiamo (quarta dose) – partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – con o senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**Punto temporale di campionamento[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12-17 anni		**18-55 anni**		**≥ 56 anni**	
		n[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mese	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 mese	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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4-5 di Omicron B.1.1.529).

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

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi del vaccino a mRNA anti-COVID-19 inizialmente autorizzato oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36 621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18 242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18 379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1 616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2 214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2 222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m^2, malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 7.

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

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 18 198 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)[e]**
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

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

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

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

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 8.

Tabella 8. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2* entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni) durante il periodo di follow-up controllato verso placebo

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 20 998 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	% di efficacia del vaccino (IC al 95%[e])
Tutti i partecipanti[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

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

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

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

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

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 9), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 9. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])	**Placebo Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%[c])**
Dopo la dose 1[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi iniziale dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (corrispondente ad una durata mediana del follow-up di > 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose) senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1 110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

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

Nell'analisi di efficacia aggiornata dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 057 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 28 casi tra i 1 030 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 86,8 e 100,0) nel periodo in cui la variante Alpha era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 30 casi tra i 1 109 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 87,5 e 100,0).

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

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

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi
Lo Studio 3 è uno studio di fase 2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi iniziali dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 10. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 10. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose Na=1 305 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)	**Placebo Na=663 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)**
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

È stata condotta un'analisi di efficacia prespecificata, guidata da ipotesi, con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Nell'analisi di efficacia dello Studio 3 condotta su bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa, si sono verificati 10 casi tra i 2 703 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 348 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'88,2% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 76,2 e 94,7) nel periodo in cui la variante Delta era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 12 casi tra i 3 018 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 511 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'85,7% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 72,4 e 93,2).

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

sierorisposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

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

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

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19			
		10 mcg/dose 5-11 anni N[a]=264	**30 mcg/dose 16-25 anni N[a] = 253**	**5-11 anni/ 16-25 anni**	
	Punto temporale[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**GMT[c] (IC al 95[c])**	**GMR[d] (IC al 95[d])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Media geometrica del titolo[f] neutralizzante al 50% (GMT[c])	1 mese dopo la dose 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporale[b]	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**% di differenza[i] (IC al 95[j])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[f]	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99.9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

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

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

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

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sierorisposta.

b. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
e. L'*immunobridging* basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo la dose di richiamo

È stata somministrata una dose di richiamo di Comirnaty a 401 partecipanti dello Studio 3 selezionati in modo casuale. L'efficacia di una dose di richiamo nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni è stata estrapolata dai dati relativi all'immunogenicità. La valutazione dell'immunogenicità è stata effettuata tramite misurazione dei valori di NT50 diretti contro il ceppo di riferimento di SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a prima della dose di richiamo hanno dimostrato un incremento sostanziale dei valori di GMT in soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della seconda dose e della dose di richiamo. Questa analisi è riassunta nella Tabella 12.

Tabella 12. Riassunto della media geometrica dei titoli anticorpali – NT50 – partecipanti senza evidenza di infezione – fase 2/3 – gruppo di immunogenicità – età compresa fra 5 e 11 anni – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di campionamento[a]		
Saggio	**1 mese dopo la dose di richiamo (n[b]=67) GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose 2 (n[b]=96) GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo la dose 2 GMR[d] (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.
a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (1 mese dopo la dose di richiamo meno 1 mese dopo la dose 2) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

Efficacia e immunogenicità di un ciclo primario di 3 dosi nella prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni

L'analisi di efficacia dello Studio 3 è stata condotta su tutta la popolazione combinata di soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni, sulla base dei casi confermati tra gli 873 soggetti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e i 381 soggetti nel gruppo trattato con placebo (rapporto di randomizzazione di 2:1) che avevano ricevuto tutte e tre le dosi dell'intervento in studio durante il periodo di follow-up in cieco quando la variante Omicron di SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante dominante in circolazione (data limite di raccolta dei dati: 17 giugno 2022).

I risultati sull'efficacia del vaccino in seguito alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni sono riportati nella Tabella 13.

Tabella 13. Efficacia del vaccino – prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 – periodo di follow-up in cieco – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 – fase 2/3 – età compresa fra 6 mesi e 4 anni – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (3 dosi)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 3 mcg/dose Na=873 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**Placebo Na=381 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%e)**
6 mesi-4 anni[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 anni-4 anni	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 mesi-23 mesi	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1, alla visita effettuata un mese dopo la somministrazione della dose 2 (se disponibile) e alla visita per la somministrazione della dose 3 (se disponibile), SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3), con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3, e con anamnesi negativa per COVID-19.

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.

L'efficacia del vaccino nei soggetti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultata simile a quella riscontrata nei soggetti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni, 12 casi (8 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 4 nel gruppo trattato con placebo) hanno raggiunto i criteri di COVID-19 severa (descritti nel protocollo, in base alla definizione della FDA, e modificati per la popolazione

pediatrica). Tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 23 mesi, 3 casi (2 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 1 nel gruppo trattato con placebo) hanno raggiunto i criteri di COVID-19 severa.

Le analisi di immunogenicità sono state condotte sul sottogruppo di *immunobridging*, composto da 82 soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi arruolati dallo Studio 3 e da 143 soggetti di età compresa fra 2 e 4 anni arruolati dallo Studio 3 senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della terza dose, alla data limite di raccolta dei dati del 29 aprile 2022.

I titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) di un sottogruppo di immunogenicità composto da partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 3 di età compresa fra 6 e 23 mesi e fra 2 e 4 anni, a distanza di 1 mese dal completamento del ciclo primario di 3 dosi, sono stati messi a confronto con quelli di un sottogruppo di partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, selezionati in modo casuale, di età compresa fra 16 e 25 anni, a 1 mese di distanza dal completamento del ciclo primario di 2 dosi, tramite saggio di microneutralizzazione del ceppo di riferimento (USA_WA1/2020).

Le analisi primarie di *immunobridging* hanno messo a confronto la media geometrica dei titoli anticorpali (utilizzando il rapporto della media geometrica [GMR]) e i tassi di sierorisposta (definita come un aumento di almeno 4 volte dei valori di NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto a prima della somministrazione della dose 1) nella popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità di soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 per i soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi e fra 2 e 4 anni, e fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 per i soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni. I criteri prespecificati di *immunobridging* sono risultati soddisfatti sia in termini di GMR che di differenza nei tassi di sierorisposta per entrambe le fasce di età (Tabella 14).

Tabella 14. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – sottogruppo di *immunobridging* – soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni (Studio 3) 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[e]							
Età	**N[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b]) (1 mese dopo la dose 3)**	**Età**	**N[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b]) (1 mese dopo la dose 2)**	**Età**	**GMR[c,d] (IC al 95%)**
2-4 anni	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16-25 anni	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2-4 anni/16-25 anni	1,30 (1,13; 1,50)
6-23 mesi	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16-25 anni	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6-23 mesi/16-25 anni	1,19 (1,00; 1,42)
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[e]							
Età	**N[a]**	**n[f] (%) (IC al 95%[g]) (1 mese dopo la dose 3)**	**Età**	**N[a]**	**n[f] (%) (IC al 95%[g]) (1 mese dopo la dose 2)**	**Età**	**Differenza nelle % dei tassi di sierorisposta[h] (IC al 95%[i])[j]**
2-4 anni	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16-25 anni	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2-4 anni/16-25 anni	1,2 (1,5; 4,2)
6-23 mesi	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16-25 anni	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6-23 mesi/16-25 anni	1,2 (3,4; 4,2)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di

quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa
Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica [(fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3)] di infezione pregressa da SARS-CoV-2 [(ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1, della dose 3 (Studio 3) e alla visita effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3), SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3 (Studio 3), e con NAAT [tampone nasale] negativo a ogni visita non programmata fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3)] e con anamnesi negativa per COVID-19.
Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento per i valori di GMT, e numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al basale che in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento per i tassi di sierorisposta.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (fascia di età più giovane meno fascia di età compresa fra 16 e 25 anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
d. Per ognuna delle fasce di età più giovani (2-4 anni, 6-23 mesi), l'*immunobridging* basato sul GMR è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
f. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento.
g. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
h. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (fascia di età più giovane meno fascia di età compresa fra 16 e 25 anni).
i. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
j. Per ognuna delle fasce di età più giovani (2-4 anni, 6-23 mesi), l'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza fra le proporzioni è superiore a -10,0%, a condizione che i criteri di *immunobridging* basati sul GMR siano soddisfatti.

Immunogenicità nei partecipantii immunocompromessi (adulti e bambini)

Lo Studio 10 è uno studio in aperto di fase 2b (n = 124) che ha arruolato partecipanti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 18 anni che erano in terapia immunomodulante, o erano stati sottoposti a trapianto di organo solido (nei 3 mesi precedenti) ed erano in terapia immunosoppressiva, o erano stati sottoposti a trapianto di midollo osseo o cellule staminali almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, e partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni in trattamento per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) o leucemia linfocitica cronica (CLL), o in emodialisi per nefropatia secondaria o terminale, o in terapia immunomodulante per malattia infiammatoria autoimmune. I partecipanti hanno ricevuto 4 dosi di Comirnaty adatte all'età (3 mcg, 10 mcg oppure 30 mcg): le prime 2 dosi a distanza di 21 giorni, la terza dose 28 giorni dopo la seconda dose, seguita da una quarta dose da 3 a 6 mesi dopo la dose 3.

L'analisi dei dati sull'immunogenicità 1 mese dopo la dose 3 (26 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 56 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 11 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) e 1 mese dopo la dose 4 (16 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 31 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 6 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) nella popolazione valutabile ai fini

dell’immunogenicità senza evidenza di infezione pregressa hanno dimostrato una risposta immunitaria indotta dal vaccino. I valori di GMT osservati sono risultati sostanzialmente più elevati 1 mese dopo la dose 3, sono aumentati ulteriormente 1 mese dopo la dose 4, e si sono mantenuti elevati 6 mesi dopo la dose 4 rispetto ai livelli osservati prima della somministrazione del vaccino in studio in tutte le fasce di età e in tutti i sottogruppi di patologia.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterolo
Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi

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

Quando conservati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C il periodo di validità è 18 mesi.
Durante il periodo di validità di 18 mesi, dopo lo scongelamento, i flaconcini (precedentemente congelati) possono essere conservati per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Procedura di scongelamento
Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per:

- **capsula di chiusura arancione:** 4 ore;
- **capsula di chiusura marrone o gialla:** 2 ore.

È possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento
Possono essere conservati e trasportati per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 18 mesi.

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

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

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

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

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

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

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore, in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Capsula di chiusura arancione (flaconcino da 10 dosi)

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

Confezione da 10 flaconcini.

Capsula di chiusura marrone (flaconcino da 10 dosi)

0,4 mL di concentrato per dispersione iniettabile in un flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e **capsula di chiusura rimovibile in plastica marrone** con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene **10 dosi** (vedere paragrafo 6.6).

Confezione da 10 flaconcini.

Capsula di chiusura gialla (flaconcino da 3 dosi)

0,48 mL di concentrato per dispersione iniettabile in un flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e **capsula di chiusura rimovibile in plastica gialla** con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene **3 dosi** (vedere paragrafo 6.6).

Confezione da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Capsula di chiusura arancione (flaconcino da 10 dosi) o capsula di chiusura marrone (flaconcino da 10 dosi)

*Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso di un flaconcino con **capsula di chiusura arancione** o **capsula di chiusura marrone***

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia:
  - una **capsula di chiusura in plastica arancione** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni), oppure
  - una **capsula di chiusura in plastica marrone** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
  - Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Per scongelare una confezione da 10 flaconcini possono essere necessarie:
  - **capsula di chiusura arancione:** 4 ore;
  - **capsula di chiusura marrone:** 2 ore.
- Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

*Diluizione di un flaconcino con **capsula di chiusura arancione** o **capsula di chiusura marrone***

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con:
  - **capsula di chiusura arancione: 1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche;
  - **capsula di chiusura marrone: 2,2 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.

- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

*Preparazione delle dosi da **0,2 mL** utilizzando un flaconcino con **capsula di chiusura arancione** o **capsula di chiusura marrone***

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre **10 dosi** da **0,2 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,2 mL** di Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere **0,2 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,2 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Capsula di chiusura gialla (flaconcino da 3 dosi)

*Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso di un flaconcino con **capsula di chiusura gialla***

Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica gialla** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

*Diluizione di un flaconcino con **capsula di chiusura gialla***

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,1 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,1 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.

- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

*Preparazione delle dosi da **0,3 mL** utilizzando un flaconcino con **capsula di chiusura gialla***

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 1,58 mL, dai quali è possibile estrarre **3 dosi** da **0,3 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,3 mL** di Comirnaty Omicron XBB.1.5 per prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare **siringhe e/o aghi standard**.
- Ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Capsula di chiusura arancione (flaconcino da 10 dosi)

EU/1/20/1528/021

Capsula di chiusura marrone (flaconcino da 10 dosi)

EU/1/20/1528/024

Capsula di chiusura gialla (flaconcino da 3 dosi)

EU/1/20/1528/026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita
Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Non diluire prima dell'uso.

Tabella 1. Composizione qualitativa e quantitativa di Comirnaty JN.1

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Dose(i) per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Contenuto per dose**
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino monodose (capsula di chiusura grigia)	1 dose da 0,3 mL	Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di bretovameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura grigia)	6 dosi da 0,3 mL	
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,3 mL	
Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino monodose (capsula di chiusura blu)	1 dose da 0,3 mL	Ogni dose (0,3 mL) contiene 10 microgrammi di bretovameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura blu)	6 dosi da 0,3 mL	

Bretovameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free)* dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile.

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile si presenta come una dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile si presenta come una dispersione da limpida a leggermente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty JN.1 dispersione per preparazione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 5 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL in soggetti di età pari o superiore a 12 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty JN.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età)
Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL in bambini di compresa fra 5 e 11 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty JN.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Soggetti severamente immunocompromessi
È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi, in accordo alle raccomandazioni nazionali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto delle altre formulazioni.

La sicurezza e l'efficacia del vaccino nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite.

Anziani
Non è necessario alcun adattamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty JN.1 dispersione per preparazione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare (vedere paragrafo 6.6). Non diluire prima dell'uso.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

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

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

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

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

Flaconcini monodose
I flaconcini monodose di Comirnaty JN.1 contengono 1 dose da 0,3 mL di vaccino:
- aspirare una singola dose da 0,3 mL di Comirnaty JN.1;
- gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Flaconcini multidose
I flaconcini multidose di Comirnaty JN.1 contengono 6 dosi da 0,3 mL di vaccino. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:
- ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Siringhe preriempite
- Ogni siringa preriempita monodose di Comirnaty JN.1 contiene 1 dose da 0,3 mL di vaccino;
- inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare ulteriori dosi del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite
Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali.

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

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

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

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

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

Soggetti immunocompromessi
La sicurezza e l'immunogenicità sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'efficacia di Comirnaty JN.1 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino
Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty JN.1 potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile può essere somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale stagionale.

Nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino pneumococcico coniugato (*pneumococcal conjugate vaccine*, PCV).

Nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per il virus respiratorio sinciziale (*respiratory syncytial virus*, RSV).

Nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV e un vaccino antinfluenzale ad alta dose.

Vaccini iniettabili diversi devono essere somministrati in sedi di iniezione diverse.

La somministrazione concomitante di Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili.

Tuttavia, i dati provenienti da studi clinici relativi all'uso di Comirnaty in partecipanti in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Un ampio numero di dati osservazionali relativi a donne in gravidanza vaccinate durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non mostra alcun aumento degli esiti avversi in gravidanza. Sebbene i dati relativi agli esiti in gravidanza in seguito alla vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione siano al momento in numero limitato, non è stato osservato alcun aumento del rischio di aborto spontaneo. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati disponibili relativi ai vaccini contro altre varianti, Comirnaty JN.1 può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica al vaccino di donne in allattamento è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty JN.1 può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

Comirnaty JN.1 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty JN.1 è stata estrapolata dai dati di sicurezza relativi ai vaccini Comirnaty precedenti.

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi
Nello Studio 3, un totale di 3 109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty 10 mcg inizialmente autorizzato e un totale di 1 538 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 20 maggio 2022, 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mcg e 725 placebo) bambini sono stati seguiti per almeno 4 mesi dopo la seconda dose per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (≥ 20%), mialgia, brividi e diarrea (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo
In un sottogruppo dello Studio 3, un totale di 2 408 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty 10 mcg almeno 5 mesi (intervallo: 5,3-19,4 mesi) dopo il completamento del ciclo primario. L'analisi del sottogruppo dello Studio 3 di fase 2-3 si basa sui dati raccolti fino alla data limite del 28 febbraio 2023 (follow-up mediano: 6,4 mesi).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo il completamento del ciclo primario. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni dopo la dose di richiamo sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 30%), cefalea (> 20%), mialgia, brividi, arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (> 10%).

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi del follow-up di sicurezza a lungo termine dello Studio 2, 2 260 adolescenti (1 131 trattati con Comirnaty e 1 129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1 559 adolescenti (786 trattati con Comirnaty e 773 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione della seconda dose.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 90%), stanchezza e cefalea (> 70%), mialgia e brividi (> 40%), artralgia e piressia (> 20%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato, mentre un totale di 22 021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età,

rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20 519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25 651 (58,2%) partecipanti (13 031 trattati con Comirnaty e 12 620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15 111 partecipanti (7 704 trattati con Comirnaty e 7 407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10 540 partecipanti (5 327 trattati con Comirnaty e 5 213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

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

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

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo
Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 8,3 mesi (intervallo: 1,1-8,5 mesi), e 301 partecipanti sono stati seguiti per ≥ 6 mesi dalla somministrazione del richiamo alla data limite (22 novembre 2021).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia (> 30%), brividi e artralgia (> 20%).

Nello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla vaccinazione di richiamo, partecipanti di età pari o superiore a 16 anni reclutati dallo Studio 2 hanno ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty (5 081 partecipanti) o placebo (5 044 partecipanti) almeno 6 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 2,8 mesi (intervallo: 0,3-7,5 mesi) dalla somministrazione del richiamo durante il follow-up in cieco controllato verso placebo alla data limite (8 febbraio 2022). Di questi, 1 281 partecipanti (895 trattati con Comirnaty e 386 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione del richiamo di Comirnaty. Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 825 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 11,2 mesi (intervallo: 6,3-20,1 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 9,5 mesi (intervallo: 1,5-10,7 mesi), sulla base dei dati raccolti fino alla data limite (3 novembre 2022). Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo le dosi di richiamo successive
La sicurezza della dose di richiamo di Comirnaty in partecipanti di età pari o superiore a 12 anni è stata estrapolata dai dati di sicurezza ricavati da studi sulla dose di richiamo di Comirnaty in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni.

Un sottogruppo di 325 adulti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni, che avevano completato 3 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty hanno avuto un follow-up mediano di 1,4 mesi fino alla data limite di raccolta dei dati dell'11 marzo 2022. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate in questi partecipanti sono state dolore in sede di iniezione (> 70%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia e brividi (> 20%) e artralgia (> 10%).

In un sottogruppo dello Studio 4 (fase 3), 305 adulti di età > 55 anni, che avevano completato 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,7 mesi fino alla data limite del 16 maggio 2022. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty si è dimostrato simile a quello osservato dopo la dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età superiore a 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%), mialgia e brividi (> 10%).

Dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato
Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza in 5 studi indipendenti riguardanti l'uso della dose di richiamo con Comirnaty nei soggetti che avevano completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa).

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 6 (fase 3), 113 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi) da 2,6 a 8,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%) e dolore muscolare (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 5 (fase 2/3), 107 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 313 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 306 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi) da 5,4 a 16,9 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,5 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età pari o superiore a 12 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 40%), dolore muscolare (> 20%), brividi (> 10%) e dolore articolare (> 10%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia[a]
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria[b], angioedema[b])
	Non nota	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro[d]; letargia
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta[c]
	Non nota	Parestesia[d]; ipoestesia[d]
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite[d]; pericardite[d]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea[d]
	Comune	Nausea; vomito[d,j]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi; sudorazioni notturne
	Non nota	Eritema multiforme[d]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia; mialgia
	Non comune	Dolore a un arto[e]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Flusso mestruale abbondante[i]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione; stanchezza; brividi; piressia[f]; tumefazione in sede di iniezione
	Comune	Arrossamento in sede di iniezione[h]
	Non comune	Astenia; malessere; prurito in sede di iniezione
	Non nota	Tumefazione estesa dell'arto vaccinato[d]; gonfiore del viso[g]

a. Nei partecipanti di età pari o superiore a 5 anni è stata segnalata una maggiore frequenza di linfoadenopatia dopo una dose di richiamo (≤ 2,8%) rispetto alle dosi primarie (≤ 0,9%) del vaccino.
b. Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'raro'.
c. Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
d. Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
e. Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
f. È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.

g. Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
h. L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni.
i. La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.
j. Il vomito è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età compresa fra 5 e 18 anni.

Popolazioni speciali

Bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty
Lo studio C4591015 (Studio 9), uno studio di fase 2/3 controllato verso placebo, ha valutato un totale di 346 partecipanti in gravidanza che avevano ricevuto Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). I bambini di prima infanzia (Comirnaty n = 167 oppure placebo n = 168) sono stati valutati fino a 6 mesi. Non sono state identificate problematiche di sicurezza attribuibili alla vaccinazione delle madri con Comirnaty.

Partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)
Nello studio C4591024 (Studio 10), un totale di 124 partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni ha ricevuto Comirnaty (vedere paragrafo 5.1).

Sicurezza della somministrazione concomitante del vaccino

Somministrazione concomitante con un vaccino antinfluenzale stagionale
Lo Studio 8, uno studio di fase 3, ha messo a confronto partecipanti di età compresa tra 18 e 64 anni che avevano ricevuto Comirnaty somministrato insieme a un vaccino antinfluenzale stagionale inattivato (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV) quadrivalente, seguito da placebo un mese dopo, e partecipanti che avevano ricevuto un vaccino antinfluenzale inattivato con placebo, seguito da solo Comirnaty un mese dopo (n = da 553 a 564 partecipanti in ciascun gruppo).

Somministrazione concomitante con un vaccino pneumococcico coniugato
Lo Studio 11 (B7471026), uno studio di fase 3, ha messo a confronto partecipanti di età pari o superiore a 65 anni che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty somministrata insieme a un vaccino pneumococcico coniugato 20-valente (*20-valent pneumococcal conjugate vaccine*, 20vPNC) (n = 187) e partecipanti che avevano ricevuto solo Comirnaty (n = 185).

Somministrazione concomitante con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV o con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV e un vaccino antinfluenzale ad alta dose
Lo Studio 12 (C5481001), uno studio di fase 1/2, ha messo a confronto partecipanti di età pari o superiore a 65 anni che avevano ricevuto Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e un vaccino per l'RSV somministrati insieme nello stesso braccio, più un vaccino antinfluenzale quadrivalente (*quadrivalent influenza vaccine*, QIV) ad alta dose (n = 158) oppure placebo (n = 157) nell'altro braccio, e partecipanti che avevano ricevuto i singoli vaccini somministrati con placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95%: 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,56 casi in più (IC al 95%: 0,37-0,74) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Un numero limitato di dati indica che il rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con Comirnaty nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sembra essere inferiore a quello osservato nella fascia di età compresa fra 12 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di dosi maggiori di quelle raccomandate di Comirnaty nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa. In generale, gli eventi avversi segnalati nei casi di sovradosaggio sono risultati simili al profilo noto delle reazioni avverse di Comirnaty.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 103 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Il 57,3% dei pazienti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una quarta dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e il 58,4% dei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una terza dose di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

La risposta immunitaria 1 mese dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli neutralizzanti specifici per Omicron BA.4/BA.5 generalmente simili ai titoli osservati nel gruppo di confronto che ha ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Inoltre, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli specifici per il ceppo di riferimento simili ai titoli misurati nel gruppo di confronto.

I risultati di immunogenicità del vaccino dopo una dose di richiamo nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3. Studio 6 – Rapporto della media geometrica e media geometrica dei titoli anticorpali – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 5-11 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	Punto temporale di campionamento[a]	Gruppo del vaccino (come da assegnazione/randomizzazione)				
		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mcg Dose 4 e 1 mese dopo la dose 4		Studio 3 Comirnaty 10 mcg Dose 3 e 1 mese dopo la dose 3		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mcg
		n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMR[d] (IC al 95%[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mese	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 mese	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 5, 105 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 297 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 286 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Il 75,2% dei partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, il 71,7% di quelli di età compresa fra 18 e 55 anni e il 61,5% di quelli di età pari o superiore a 56 anni erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti al 50% (NT50) diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 4 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a Comirnaty in termini di rapporto della media geometrica (GMR) e la sua non inferiorità in termini di differenza nei

tassi di sierorisposta rispetto alla risposta anti-Omicron BA.4-5, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento in termini di GMR (Tabella 4).

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4/BA.5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni, rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni, che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 hanno dimostrato la non inferiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 4).

Lo studio ha anche valutato i livelli degli NT50 diretti contro la variante Omicron BA.4-5 di SARS-CoV-2 e i ceppi di riferimento prima della vaccinazione e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) (Tabella 5).

Tabella 4. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 e Comirnaty nel sottogruppo dello Studio 4 – soggetti con o senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Studio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56 anni**	**≥ 56 anni Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[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]
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino ≥ 56 anni**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[j])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa
Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei titoli neutralizzanti trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titolo neutralizzante al basale (scala logaritmica) e gruppo di vaccino o fascia di età come termini.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67.
f. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.
g. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
h. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.
i. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
j. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
k. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale.
l. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana) per la differenza di proporzioni. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.
n. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.

Tabella 5. Medie geometriche dei titoli anticorpali – sottogruppi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dello Studio 5 –prima e 1 mese dopo il richiamo (quarta dose) – partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – con o senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**Punto temporale di campionamento[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12-17 anni		**18-55 anni**		**≥ 56 anni**	
		n[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mese	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 mese	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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4-5 di Omicron B.1.1.529).

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

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi del vaccino a mRNA anti-COVID-19 inizialmente autorizzato oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36 621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18 242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18 379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1 616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2 214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2 222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m^2, malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 6.

Tabella 6. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 18 198 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)[e]**
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

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

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

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

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 7.

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

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 20 998 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	% di efficacia del vaccino (IC al 95%[e])
Tutti i partecipanti[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

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

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

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

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 8), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 8. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])	**Placebo Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%[c])**
Dopo la dose 1[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.

g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi iniziale dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (corrispondente ad una durata mediana del follow-up di > 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose) senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1 110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

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

Nell'analisi di efficacia aggiornata dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 057 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 28 casi tra i 1 030 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 86,8 e 100,0) nel periodo in cui la variante Alpha era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 30 casi tra i 1 109 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 87,5 e 100,0).

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

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

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi
Lo Studio 3 è uno studio di fase 1/2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi iniziali dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 9. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 9. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose Na=1 305 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)	**Placebo Na=663 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)**
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

È stata condotta un'analisi di efficacia prespecificata, guidata da ipotesi, con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Nell'analisi di efficacia dello Studio 3 condotta su bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa, si sono verificati 10 casi tra i 2 703 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 348 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'88,2% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 76,2 e 94,7) nel periodo in cui la variante Delta era il ceppo circolante prevalente. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 12 casi tra i 3 018 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 511 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'85,7% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 72,4 e 93,2).

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

sierorisposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-1 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) e di quella dei giovani adulti di età compresa fra 16 e 25 anni di età era dell'1,04 (IC al 95% a due code: 0,93; 1,18). Tra i partecipanti che non presentavano evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, il 99,2% dei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e il 99,2% dei soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni presentavano siero-risposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sierorisposta tra le 2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 10.

Tabella 10. Riassunto del rapporto della media geometrica per il titolo neutralizzante al 50% e differenza nelle percentuali di soggetti con siero-risposta – confronto tra bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (Studio 3) e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) – soggetti senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – sottogruppo di *immunobridging* – Fase 2/3 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19			
		10 mcg/dose 5-11 anni N[a]=264	**30 mcg/dose 16-25 anni N[a] = 253**	**5-11 anni/ 16-25 anni**	
	Punto temporale[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**GMT[c] (IC al 95[c])**	**GMR[d] (IC al 95[d])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Media geometrica del titolo[f] neutralizzante al 50% (GMT[c])	1 mese dopo la dose 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporale[b]	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**% di differenza[i] (IC al 95[j])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[f]	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99.9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

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

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

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

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sierorisposta.

b. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
e. L'*immunobridging* basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo
L'efficacia di una dose di richiamo di Comirnaty si basava sulla misurazione dei titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) (USA_WA1/2020) nello Studio 2. In questo studio, la dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 8 mesi (mediana 7 mesi) dopo la seconda dose. Nello Studio 2, le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario in soggetti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 entro 1 mese dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo hanno dimostrato la non inferiorità sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta. La sierorisposta in un partecipante era definita come il raggiungimento di un aumento ≥ 4 volte del valore di NT50 rispetto al basale (prima del ciclo primario). Queste analisi sono riassunte nella Tabella 11.

Tabella 11. Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – confronto in termini di GMT e tasso di sierorisposta fra 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo e 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario – partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la dose di richiamo* – popolazione sottoposta a somministrazione della dose di richiamo, valutabile ai fini dell'immunogenicità [±]

	n	1 mese dopo la dose di richiamo (IC al 95%)	1 mese dopo il ciclo primario (IC al 95%)	1 mese dopo la dose di richiamo - 1 mese dopo il ciclo primario (IC al 97,5%)	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT[b])	212[a]	2 466,0[b] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	S[d]
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[†]	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	S[i]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacia relativa del vaccino nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo la dose di richiamo

Un'analisi ad interim di efficacia dello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla dose di richiamo condotto in circa 10 000 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni arruolati dallo Studio 2 ha valutato i casi confermati di COVID-19 raccolti da un minimo di 7 giorni dopo la vaccinazione di richiamo alla data limite di raccolta dei dati del 5 ottobre 2021, corrispondente ad un follow-up mediano di 2,5 mesi dopo il richiamo. La dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 13 mesi (mediana 11 mesi) dopo la seconda dose. L'efficacia vaccinale della dose di richiamo di Comirnaty dopo la somministrazione del ciclo primario è stata valutata rispetto al gruppo del richiamo placebo, che aveva ricevuto solo la serie primaria.

Le informazioni sull'efficacia relativa del vaccino per i partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono presentate nella Tabella 12. L'efficacia relativa del vaccino nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 è stata del 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 88,5 e 97,9%), simile a quella osservata nei partecipanti senza evidenza di infezione pregressa. I casi primari di COVID-19 osservati a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo sono stati 7 nel gruppo Comirnaty e 124 nel gruppo placebo.

Tabella 12. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo – partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose di richiamo in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[a] = 4 695** **Casi** **n1[b]** **Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo** **N[a] = 4 671** **Casi** **n1[b]** **Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia relativa del vaccino[e] (IC al 95%[f])**
Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. Efficacia relativa del vaccino del gruppo del richiamo con Comirnaty rispetto al gruppo placebo (senza richiamo).
f. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia relativa del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo la dose di richiamo

È stata somministrata una dose di richiamo di Comirnaty a 401 partecipanti dello Studio 3 selezionati in modo casuale. L'efficacia di una dose di richiamo nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni è stata estrapolata dai dati relativi all'immunogenicità. La valutazione dell'immunogenicità è stata effettuata tramite misurazione dei valori di NT50 diretti contro il ceppo di riferimento di SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a prima della dose di richiamo hanno dimostrato un incremento sostanziale dei valori di GMT in soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della seconda dose e della dose di richiamo. Questa analisi è riassunta nella Tabella 13.

Tabella 13. Riassunto della media geometrica dei titoli anticorpali – NT50 – partecipanti senza evidenza di infezione – fase 2/3 – gruppo di immunogenicità – età compresa fra 5 e 11 anni – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di campionamento[a]		
Saggio	**1 mese dopo la dose di richiamo (n[b]=67)** **GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo la dose 2** **GMR[d] (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (1 mese dopo la dose di richiamo meno 1 mese dopo la dose 2) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

Immunogenicità della dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato

L'efficacia della dose di richiamo con Comirnaty (30 mcg) nei soggetti che hanno completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa) si evince dai dati sull'immunogenicità di uno studio clinico indipendente in aperto di fase 1/2 (NCT04889209) condotto dai *National Institutes of Health* (NIH) negli Stati Uniti. In tale studio, soggetti adulti (fascia di età da 19 a 80 anni) che avevano completato la vaccinazione primaria con 2 dosi di Moderna 100 mcg (N = 51, età media 54±17), una singola dose di Janssen (N = 53, età media 48±14) o 2 dosi di Comirnaty 30 mcg (N = 50, età media 50±18) almeno 12 settimane prima dell'arruolamento e senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2, hanno ricevuto una dose di richiamo con Comirnaty (30 mcg). Il richiamo con Comirnaty ha indotto un aumento del rapporto GMR dei titoli neutralizzanti di 36, 12 e 20 volte dopo la somministrazione primaria rispettivamente delle dosi di Janssen, Moderna e Comirnaty.

Il richiamo eterologo con Comirnaty è stato inoltre valutato nello studio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), una sperimentazione multicentrica, randomizzata, controllata, di fase 2 sulla terza dose di richiamo del vaccino anti-COVID-19, nella quale sono stati randomizzati 107 partecipanti adulti (età mediana 71 anni, intervallo interquartile da 54 a 77 anni) almeno 70 giorni dopo aver ricevuto 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca. Dopo il ciclo primario con il vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca, la variazione del rapporto GMR del titolo anticorpale neutralizzante NT50 contro lo pseudovirus (wild-type) è aumentata di 21,6 volte con la dose di richiamo eterologa con Comirnaty (n = 95).

Immunogenicità nei partecipanti di età > 55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)

In un'analisi ad interim su un sottogruppo dello Studio 4 (Sottostudio E), 305 partecipanti di età > 55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 8.

Immunogenicità nei partecipanti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)
Nel Sottostudio D [un sottogruppo dello Studio 2 (fase 3) e dello Studio 4 (fase 3)], 325 partecipanti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 14.

Tabella 14. Riassunto dei dati di immunogenicità ricavati dai partecipanti al Sottostudio D (coorte 2, gruppo completo allargato) e al Sottostudio E (coorte allargata, sottogruppo di immunogenicità) dello Studio C4591031 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty 30 mcg – partecipanti senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di somministrazione/ campionamento[a]	**Sottostudio D (età compresa fra 18 e ≤ 55 anni) Comirnaty 30 mcg**		**Sottostudio E (età > 55 anni) Comirnaty 30 mcg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (IC al 95%[d])**	**N[b]**	**GMT (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mese	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 mese	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Tasso di sierorisposta 1 mese dopo la dose 4		**N[c]**	**n[e] (%) (IC al 95%[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (IC al 95%[f])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/1 mese	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/1 mese	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.
Nota: il tempo mediano trascorso tra la terza dose e la quarta dose di Comirnaty 30 mcg è di 4,0 mesi per la coorte 2 del Sottostudio D e di 6,3 mesi per la coorte allargata del Sottostudio E.
Nota: gruppo completo allargato (*Full Expanded Set*) del Sottostudio D = coorte 2 escluso il gruppo sentinella; sottogruppo di immunogenicità del Sottostudio E = un campione casuale di 230 partecipanti in ciascun gruppo di vaccino, selezionato dalla coorte allargata.
Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e alla visita effettuata 1 mese dopo la vaccinazione, e con NAAT [tampone nasale] negativo alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e a ogni visita

non programmata prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) e con anamnesi negativa per COVID-19.
Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione del vaccino in studio). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
d. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
e. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
f. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

Immunogenicità nelle partecipanti in gravidanza e nei bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty

Lo Studio 9 è stato uno studio multinazionale, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 2/3 che ha arruolato partecipanti in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni a ricevere 2 dosi di Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). Le partecipanti in gravidanza hanno ricevuto la prima dose di Comirnaty a 24-34 settimane di gestazione, e la maggior parte di esse (90,2%) ha ricevuto la seconda dose da 19 a 23 giorni dopo la prima dose.

È stata condotta un'analisi descrittiva di immunogenicità nelle partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty nello Studio 9 rispetto a un sottogruppo di confronto composto da partecipanti non in gravidanza dello Studio 2, volta a valutare il rapporto dei valori di GMT (GMR) degli anticorpi neutralizzanti 1 mese dopo la dose 2. La popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità che aveva ricevuto Comirnaty nel gruppo di partecipanti in gravidanza dello Studio 9 (n = 111) e nel gruppo di partecipanti non in gravidanza dello Studio 2 (n = 114) aveva un'età mediana di 30 anni (intervallo: 18 - 44 anni) ed era composta rispettivamente per il 37,8% e per il 3,5% da partecipanti positive a SARS-CoV-2 al basale.

Tra le partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la dose 2, i valori di GMT degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 al 50% osservati 1 mese dopo la dose 2 sono risultati inferiori nelle partecipanti in gravidanza (Studio 9) quando confrontati con le partecipanti non in gravidanza (Studio 2) (il rapporto dei valori di GMT [GMR] era pari a 0,67; IC al 95%: 0,50-0,90).

Tra le partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la dose 2, i valori di GMT aggiustati secondo il modello 1 mese dopo la dose 2 sono risultati simili nelle partecipanti in gravidanza quando confrontati con le partecipanti non in gravidanza (il rapporto dei valori di GMT [GMR] aggiustato secondo il modello era pari a 0,95; IC al 95%: 0,69-1,30). I valori di GMT e GMR aggiustati in base al modello sono stati calcolati utilizzando un modello di regressione con aggiustamento per età e titoli neutralizzanti al basale.

Immunogenicità nei partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)

Lo Studio 10 è uno studio in aperto di fase 2b (n = 124) che ha arruolato partecipanti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 18 anni che erano in terapia immunomodulante, o erano stati sottoposti a trapianto di organo solido (nei 3 mesi precedenti) ed erano in terapia immunosoppressiva, o erano stati sottoposti a trapianto di midollo osseo o cellule staminali almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, e partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni in trattamento per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) o leucemia linfocitica cronica (CLL), o in emodialisi per nefropatia secondaria o terminale, o in terapia immunomodulante per malattia infiammatoria autoimmune. I partecipanti hanno ricevuto 4 dosi di Comirnaty adatte all'età (3 mcg, 10 mcg oppure 30 mcg): le prime 2 dosi a distanza di 21 giorni, la terza dose 28 giorni dopo la seconda dose, seguita da una quarta dose da 3 a 6 mesi dopo la dose 3.

L’analisi dei dati sull’immunogenicità 1 mese dopo la dose 3 (26 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 56 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 11 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) e 1 mese dopo la dose 4 (16 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 31 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 6 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) nella popolazione valutabile ai fini dell’immunogenicità senza evidenza di infezione pregressa hanno dimostrato una risposta immunitaria indotta dal vaccino. I valori di GMT osservati sono risultati sostanzialmente più elevati 1 mese dopo la dose 3, sono aumentati ulteriormente 1 mese dopo la dose 4, e si sono mantenuti elevati 6 mesi dopo la dose 4 rispetto ai livelli osservati prima della somministrazione del vaccino in studio in tutte le fasce di età e in tutti i sottogruppi di patologia.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterolo
Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Confermare le condizioni di conservazione riportate per i flaconcini congelati e i flaconcini solo refrigerati.

I flaconcini congelati riportano la stampa “Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C”.
I flaconcini solo refrigerati riportano la stampa “Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C”.

Flaconcini

Flaconcini congelati chiusi
Flaconcini monodose e multidose
Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.
Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Quando conservati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C il periodo di validità è 18 mesi.
Durante il periodo di validità di 18 mesi, dopo lo scongelamento, i flaconcini (precedentemente congelati) possono essere conservati per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

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

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

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento
Possono essere conservati e trasportati per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 18 mesi.

- Al momento di trasferire il vaccino alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere scritta sulla scatola esterna, e il vaccino dovrà essere utilizzato o gettato entro tale data di scadenza aggiornata. La data di scadenza originale deve

essere barrata.
- Se il vaccino è fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, dovrà essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. La data di scadenza riportata sulla scatola esterna deve essere stata aggiornata per rispecchiare la data di scadenza del prodotto refrigerato e la data di scadenza originale deve essere stata barrata.

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

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

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

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

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

Flaconcini solo refrigerati chiusi
Flaconcini multidose
Il vaccino sarà fornito e conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato).
Quando conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C il periodo di validità è 12 mesi.

Flaconcini aperti

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di apertura escluda ogni rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

Siringhe preriempite

Confermare le condizioni di conservazione riportate per le diverse tipologie di siringhe preriempite.

Le siringhe preriempite in plastica riportano la stampa "Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C".
Le siringhe preriempite in vetro riportano la stampa "Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C".

Siringhe preriempite in plastica
Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra −90 °C e −60 °C.
Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra −90 °C e −60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Quando conservate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C il periodo di validità è 12 mesi.
Durante il periodo di validità di 12 mesi, dopo lo scongelamento, le siringhe preriempite (precedentemente congelate) possono essere conservate per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Procedura di scongelamento per le siringhe preriempite in plastica
Le confezioni congelate da 10 siringhe preriempite devono essere scongelate nella scatola originale a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 60 minuti.

Siringhe preriempite in plastica (precedentemente congelate), dopo lo scongelamento
Possono essere conservate e trasportate per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 12 mesi

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

Prima dell'uso, le siringhe preriempite scongelate possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero
Le informazioni seguenti servono a fornire una guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

Se una singola siringa preriempita congelata viene scongelata a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) fuori dalla scatola, la siringa preriempita non deve essere conservata e deve essere utilizzata immediatamente.

I dati sulla stabilità indicano che la siringa preriempita rimane stabile per un massimo di 10 settimane se conservata a temperature comprese tra −2 °C e 2 °C, durante il periodo di conservazione di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Siringhe preriempite in vetro
Il vaccino sarà fornito e conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato). Quando conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C il periodo di validità è 12 mesi.

Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini congelati e siringhe preriempite in plastica congelate

Conservare i flaconcini monodose congelati, i flaconcini multidose congelati e le siringhe preriempite in plastica congelate in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Flaconcini solo refrigerati e siringhe preriempite in vetro solo refrigerate

Conservare i flaconcini solo refrigerati e le siringhe preriempite in vetro solo refrigerate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Flaconcini e siringhe preriempite

Conservare il vaccino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tabella 15. Natura e contenuto del contenitore di Comirnaty JN.1

Presentazione del medicinale	**Contenuto**	**Contenitore**	**Dose(i) per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Confezioni**
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Fornito in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.	Flaconcino monodose (capsula di chiusura grigia)	1 dose da 0,3 mL	10 flaconcini
		Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura grigia)	6 dosi da 0,3 mL	10 flaconcini o 195 flaconcini
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Fornito in una siringa preriempita monodose con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.	Siringa in plastica di copolimero di olefina ciclica a catena lunga da 1 mL	1 dose da 0,3 mL	10 siringhe preriempite
		Siringa in vetro di tipo I		
Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Fornito in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.	Flaconcino monodose (capsula di chiusura blu)	1 dose da 0,3 mL	10 flaconcini
		Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura blu)	6 dosi da 0,3 mL	10 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso

Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Istruzioni valide per i flaconcini monodose e multidose

- **Verificare** che il flaconcino abbia:
  - una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty**

JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile (adulti e bambini ≥ 12 anni), oppure
- una **capsula di chiusura in plastica blu** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).

- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.

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

Flaconcini solo refrigerati
- I flaconcini chiusi sono conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C e può essere maneggiato in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL
- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come:
  - **capsula di chiusura grigia:** una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili;
  - **capsula di chiusura blu:** una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili.
- In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
    - Aspirare 0,3 mL di Comirnaty JN.1.
    - Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di

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

Istruzioni valide per le siringhe preriempite

Siringhe preriempite in plastica
- Le siringhe preriempite congelate devono essere completamente scongelate prima dell'uso.
  – È possibile scongelare una confezione da 10 siringhe preriempite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Possono essere necessarie 2 ore per lo scongelamento.
  – In alternativa, è possibile scongelare una scatola da 10 siringhe preriempite per 60 minuti a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C).
- Se una singola siringa preriempita viene scongelata fuori dalla scatola a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C), questa deve essere utilizzata immediatamente.
- Al momento di trasferire le siringhe preriempite alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola. Se le siringhe sono fornite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, verificare che la data di scadenza sia stata aggiornata.
- Dopo lo scongelamento, le siringhe preriempite (precedentemente congelate) possono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.
- Prima dell'uso, le siringhe preriempite scongelate possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Siringhe preriempite in vetro
- Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Tabella 16. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Comirnaty JN.1

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcini monodose (congelati)	EU/1/20/1528/028
	Flaconcini multidose (congelati)	EU/1/20/1528/029
	Flaconcini multidose (solo refrigerati)	EU/1/20/1528/043
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringhe preriempite in plastica	EU/1/20/1528/031
	Siringhe preriempite in vetro	EU/1/20/1528/030
Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcini monodose	EU/1/20/1528/032
	Flaconcini multidose	EU/1/20/1528/033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tabella 1. Composizione qualitativa e quantitativa di Comirnaty JN.1

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Dosi per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Contenuto per dose**
Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile	Flaconcino multidose (1,3 mL) (capsula di chiusura arancione)	10 dosi da 0,2 mL dopo la diluizione	Ogni dose (0,2 mL) contiene 10 microgrammi di bretovameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile	Flaconcino multidose (0,4 mL) (capsula di chiusura marrone)	10 dosi da 0,2 mL dopo la diluizione	Ogni dose (0,2 mL) contiene 3 microgrammi di bretovameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose (0,48 mL) (capsula di chiusura gialla)	3 dosi da 0,3 mL dopo la diluizione	Ogni dose (0,3 mL) contiene 3 microgrammi di bretovameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).

Bretovameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free)* dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile si presenta come una dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile:

Contenitore	Aspetto
Flaconcino multidose (0,4 mL) (capsula di chiusura marrone)	Il vaccino si presenta come una dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).
Flaconcino multidose (0,48 mL) (capsula di chiusura gialla)	Il vaccino si presenta come una dispersione da limpida a leggermente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty JN.1 concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, nella prima infanzia, nei bambini di età compresa fra 6 mesi e 11 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età)
Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da 0,2 mL in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty JN.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che non hanno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o senza storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2
Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 3 dosi. Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che hanno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o con storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2
Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose in bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 mesi e 4 anni.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty JN.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Soggetti severamente immunocompromessi
È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi, in accordo alle raccomandazioni nazionali (vedere paragrafo 4.4).

Intercambiabilità
Il ciclo primario per Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose può essere costituito da qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale, senza tuttavia superare il numero totale di dosi previste come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori non è stata stabilita.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia del vaccino nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi, non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Comirnaty JN.1 concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Capsula di chiusura arancione (flaconcino da 10 dosi) o capsula di chiusura marrone (flaconcino da 10 dosi)
Dopo la diluizione, i flaconcini con **capsula di chiusura arancione** o **capsula di chiusura marrone** di Comirnaty JN.1 contengono **10 dosi da 0,2 mL** di vaccino. Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:
- ogni dose deve contenere **0,2 mL** di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,2 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Capsula di chiusura gialla (flaconcino da 3 dosi)
Dopo la diluizione, i flaconcini con **capsula di chiusura gialla** di Comirnaty JN.1 contengono **3 dosi da 0,3 mL** di vaccino. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare siringhe e aghi standard. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:
- ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Nella prima infanzia, in bambini di età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, la sede di iniezione raccomandata è la parte anterolaterale della coscia. Nei soggetti di età compresa fra 1 e 4 anni, la sede di iniezione raccomandata è la parte anterolaterale della coscia o della regione deltoidea. Nei soggetti di età pari o superiore a 5 anni, la sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare ulteriori dosi del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite
Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali.

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

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

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

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

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

Soggetti immunocompromessi
La sicurezza e l'immunogenicità sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'efficacia di Comirnaty JN.1 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino
Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty JN.1 potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty JN.1 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili.

Tuttavia, i dati provenienti da studi clinici relativi all'uso di Comirnaty in partecipanti in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Un ampio numero di dati osservazionali relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non mostra alcun aumento degli esiti avversi in gravidanza. Sebbene i dati relativi agli esiti in gravidanza in seguito alla vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione siano al momento in numero limitato, non è stato osservato alcun aumento del rischio di aborto spontaneo. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati disponibili relativi ai vaccini contro altre varianti, Comirnaty JN.1 può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che Comirnaty possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica al vaccino di donne in allattamento è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty JN.1 può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

Comirnaty JN.1 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty JN.1 è stata estrapolata dai dati di sicurezza relativi ai vaccini Comirnaty precedenti.

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi – dopo 3 dosi
In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 2 176 bambini di prima infanzia (1 458 trattati con il vaccino Comirnaty 3 mcg inizialmente autorizzato e 718 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 6 e 23 mesi. Sulla base dei dati per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alla data limite del 28 febbraio 2023, 720 bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto un ciclo primario di 3 dosi (483 Comirnaty 3 mcg e 237 placebo) sono stati seguiti per un periodo mediano di 1,7 mesi dopo la terza dose.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto qualsiasi dose del ciclo primario sono state irritabilità (> 60%), sonnolenza (> 40%), appetito ridotto (> 30%), dolorabilità in sede di iniezione (> 20%), arrossamento in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 2 e 4 anni – dopo 3 dosi
In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 3 541 bambini (2 368 trattati con Comirnaty 3 mcg e 1 173 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 2 e 4 anni. Sulla base dei dati per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alla data limite del 28 febbraio 2023, 1 268 bambini di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto un ciclo primario di 3 dosi (863 Comirnaty 3 mcg e 405 placebo) sono stati seguiti per un periodo mediano di 2,2 mesi dopo la terza dose.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto qualsiasi dose del ciclo primario sono state dolore in sede di iniezione e stanchezza (> 40%), arrossamento in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi
Nello Studio 3, un totale di 3 109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato e un totale di 1 538 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 20 maggio 2022, 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mcg e 725 placebo) bambini sono stati seguiti per almeno 4 mesi dopo la seconda dose per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (≥ 20%), mialgia, brividi e diarrea (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo
In un sottogruppo dello Studio 3, un totale di 2 408 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty 10 mcg almeno 5 mesi (intervallo: 5,3-19,4 mesi) dopo il completamento del ciclo primario. L'analisi del sottogruppo dello Studio 3 di fase 2-3 si basa sui dati raccolti fino alla data limite del 28 febbraio 2023 (follow-up mediano: 6,4 mesi).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo il completamento del ciclo primario. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni dopo la dose di richiamo sono state dolore in sede di iniezione (> 60%),

stanchezza (> 30%), cefalea (> 20%), mialgia, brividi, arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (> 10%).

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi del follow-up di sicurezza a lungo termine dello Studio 2, 2 260 adolescenti (1 131 trattati con Comirnaty e 1 129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1 559 adolescenti (786 trattati con Comirnaty e 773 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione della seconda dose.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 90%), stanchezza e cefalea (> 70%), mialgia e brividi (> 40%), artralgia e piressia (> 20%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty 30 mcg, mentre un totale di 22 021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20 519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25 651 (58,2%) partecipanti (13 031 trattati con Comirnaty e 12 620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15 111 partecipanti (7 704 trattati con Comirnaty e 7 407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10 540 partecipanti (5 327 trattati con Comirnaty e 5 213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

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

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

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo
Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 8,3 mesi (intervallo: 1,1-8,5 mesi), e 301 partecipanti sono stati seguiti per ≥ 6 mesi dalla somministrazione del richiamo alla data limite (22 novembre 2021).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia (> 30%), brividi e artralgia (> 20%).

Nello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla vaccinazione di richiamo, partecipanti di età pari o superiore a 16 anni reclutati dallo Studio 2 hanno ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty (5 081 partecipanti) o placebo (5 044 partecipanti) almeno 6 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty.

Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 2,8 mesi (intervallo: 0,3-7,5 mesi) dalla somministrazione del richiamo durante il follow-up in cieco controllato verso placebo alla data limite (8 febbraio 2022). Di questi, 1 281 partecipanti (895 trattati con Comirnaty e 386 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione del richiamo di Comirnaty. Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 825 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 11,2 mesi (intervallo: 6,3-20,1 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 9,5 mesi (intervallo: 1,5-10,7 mesi), sulla base dei dati raccolti fino alla data limite (3 novembre 2022). Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato
Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza in 5 studi indipendenti riguardanti l'uso della dose di richiamo con Comirnaty nei soggetti che avevano completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa).

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In 2 gruppi dello Studio 6 (fase 3, gruppi 2 e 3), 160 partecipanti (gruppo 2: 92, gruppo 3: 68) di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) da 2,1 a 8,6 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 2, e da 3,8 a 12,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 3. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 4,4 mesi nel gruppo 2, e hanno avuto un follow-up mediano di 6,4 mesi nel gruppo 3.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi sono state irritabilità (> 30%), appetito ridotto (> 20%), sonnolenza, dolorabilità in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 2 e 4 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In 2 gruppi dello Studio 6 (fase 3, gruppi 2 e 3), 1 207 partecipanti (gruppo 2: 218, gruppo 3: 989) di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) da 2,1 a 8,6 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 2, e da 2,8 a 17,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 3. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 4,6 mesi nel gruppo 2, e hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi nel gruppo 3.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 2 e 4 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 30%) e stanchezza (> 20%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 6 (fase 3), 113 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi) da 2,6 a 8,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%) e dolore muscolare (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 5 (fase 2/3), 107 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 313 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 306 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi) da 5,4 a 16,9 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,5 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età pari o superiore a 12 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 40%), dolore muscolare (> 20%), brividi (> 10%) e dolore articolare (> 10%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia[a]
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea[i], prurito, orticaria[b], angioedema[b])
	Non nota	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto[j]
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità[k]
	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea; sonnolenza[k]
	Non comune	Capogiro[d]; letargia
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta[c]
	Non nota	Parestesia[d]; ipoestesia[d]
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite[d]; pericardite[d]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea[d]
	Comune	Nausea; vomito[d,m]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi; sudorazioni notturne
	Non nota	Eritema multiforme[d]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia; mialgia
	Non comune	Dolore a un arto[e]

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Flusso mestruale abbondante[l]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione; dolorabilità in sede di iniezione[k]; stanchezza; brividi; piressia[f]; tumefazione in sede di iniezione
	Comune	Arrossamento in sede di iniezione[h]
	Non comune	Astenia; malessere; prurito in sede di iniezione
	Non nota	Tumefazione estesa dell'arto vaccinato[d]; gonfiore del viso[g]

a. Nei partecipanti di età pari o superiore a 5 anni è stata segnalata una maggiore frequenza di linfoadenopatia dopo una dose di richiamo (≤ 2,8%) rispetto alle dosi primarie (≤ 0,9%) del vaccino.
b. L'orticaria (partecipanti di età pari o superiore a 5 anni) e l'angioedema (partecipanti di età pari o superiore a 6 mesi) sono classificati nella categoria di frequenza 'raro'.
c. Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
d. Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
e. Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
f. È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
g. Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
h. L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni.
i. L'eruzione cutanea è classificata nella categoria di frequenza 'comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
j. L'appetito ridotto è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
k. Irritabilità, dolorabilità in sede di iniezione e sonnolenza si riferiscono ai soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
l. La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.
m. Il vomito è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni.

Popolazioni speciali

Bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty
Lo studio C4591015 (Studio 9), uno studio di fase 2/3 controllato verso placebo, ha valutato un totale di 346 partecipanti in gravidanza che avevano ricevuto Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). I bambini di prima infanzia (Comirnaty n = 167 oppure placebo n = 168) sono stati valutati fino a 6 mesi. Non sono state identificate problematiche di sicurezza attribuibili alla vaccinazione delle madri con Comirnaty.

Partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)
Nello studio C4591024 (Studio 10), un totale di 124 partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni ha ricevuto Comirnaty (vedere paragrafo 5.1).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95%: 0,255-0,275) di

miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,56 casi in più (IC al 95%: 0,37-0,74) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Un numero limitato di dati indica che il rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con Comirnaty nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sembra essere inferiore a quello osservato nella fascia di età compresa fra 12 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di dosi maggiori di quelle raccomandate di Comirnaty nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa. In generale, gli eventi avversi segnalati nei casi di sovradosaggio sono risultati simili al profilo noto delle reazioni avverse di Comirnaty.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Immunogenicità nella prima infanzia, in bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 310 partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) dopo aver ricevuto in precedenza 3 dosi di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione.

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 5 anni che hanno ricevuto Comirnaty (bivalente BA.4-5)

come dose di richiamo nello Studio 6, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 in termini di GMR e la non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 3).

Tabella 3. Sottostudio B, gruppo 2 – Rapporti della media geometrica e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3) – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 6 mesi-4 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Rapporti della media geometrica (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3)					
	Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) Studio 6		**Comirnaty (3 mcg) Sottogruppo dello Studio 3**		**Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) / Comirnaty (3 mcg)**
Saggio[f]	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%)[c]**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)	223	1 839,3 (1 630,5; 2 074,9)	238	941,0 (838,1; 1 058,2)	1,95 (1,65; 2,31)[d]
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - ceppo di riferimento - NT50 (titolo)	223	6 636,3 (6 017,5; 7 318,8)	238	7 305,4 (6 645,5; 8 030,7)	0,91 (0,79; 1,04)[e]
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3)					
Saggio[f]	**Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) Studio 6**		**Comirnaty (3 mcg) Sottogruppo dello Studio 3**		**Differenza**
	N[g]	**n[h] (%) (IC al 95%[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (IC al 95%[i])**	**%[j] (IC al 95%[k])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36)[l]
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - ceppo di riferimento - NT50 (titolo)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48)[m]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; medie LS = medie dei minimi quadrati; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della prima dose del vaccino in studio). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta una misurazione post-vaccinazione ≥ 4 × LLOQ.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC a 2 code è stato effettuato elevando a potenza le medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti al basale, stato di infezione post-basale, fascia di età

(solo fra ≥ 6 mesi e < 5 anni) e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate. I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.

c. Il calcolo dei GMR e degli IC a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dello stesso modello di regressione illustrato sopra.
d. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.
e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
g. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questi valori rappresentano i denominatori per i calcoli delle percentuali.
h. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
i. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
j. Differenza aggiustata fra le percentuali basata sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificata per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espressa come valore percentuale Comirnaty (bivalente BA.4-5) [3 mcg] – Comirnaty [3 mcg]. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
k. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espresso come valore percentuale.
l. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 103 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Il 57,3% dei pazienti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una quarta dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e il 58,4% dei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una terza dose di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

La risposta immunitaria 1 mese dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli neutralizzanti specifici per Omicron BA.4/BA.5 generalmente simili ai titoli osservati nel gruppo di confronto che ha ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Inoltre, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli specifici per il ceppo di riferimento simili ai titoli misurati nel gruppo di confronto.

I risultati di immunogenicità del vaccino dopo una dose di richiamo nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4. Studio 6 – Rapporto della media geometrica e media geometrica dei titoli anticorpali – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 5-11 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	Punto temporale di campionamento[a]	Gruppo del vaccino (come da assegnazione/randomizzazione)				
		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mcg Dose 4 e 1 mese dopo la dose 4		Studio 3 Comirnaty 10 mcg Dose 3 e 1 mese dopo la dose 3		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mcg
		n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMR[d] (IC al 95%[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mese	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 mese	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 5, 105 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 297 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 286 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Il 75,2% dei partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, il 71,7% di quelli di età compresa fra 18 e 55 anni e il 61,5% di quelli di età pari o superiore a 56 anni erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti al 50% (NT50) diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 4 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a Comirnaty in termini di rapporto della media geometrica (GMR) e la sua non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta rispetto alla risposta anti-Omicron BA.4-5, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento in termini di GMR (Tabella 5).

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4/BA.5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni, rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni, che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 hanno dimostrato la non inferiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 5).

Lo studio ha anche valutato i livelli degli NT50 diretti contro la variante Omicron BA.4-5 di SARS-CoV-2 e i ceppi di riferimento prima della vaccinazione e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) (Tabella 6).

Tabella 5. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 e Comirnaty nel sottogruppo dello Studio 4 – soggetti con o senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Studio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56 anni**	**≥ 56 anni Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[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]
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino ≥ 56 anni**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[j])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei titoli neutralizzanti trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titolo neutralizzante al basale (scala logaritmica) e gruppo di vaccino o fascia di età come termini.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67.
f. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.
g. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
h. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.
i. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
j. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
k. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale.
l. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana) per la differenza di proporzioni. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.
n. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.

Tabella 6. Medie geometriche dei titoli anticorpali – sottogruppi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dello Studio 5 – prima e 1 mese dopo il richiamo (quarta dose) – partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – con o senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**Punto temporale di campionamento[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12-17 anni		**18-55 anni**		**≥ 56 anni**	
		n[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mese	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 mese	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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4-5 di Omicron B.1.1.529).

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

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi del vaccino a mRNA anti-COVID-19 inizialmente autorizzato oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36 621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18 242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18 379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1 616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2 214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2 222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m^2, malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 7.

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

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 18 198 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)[e]**
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

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

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

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

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 8.

Tabella 8. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2* entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni) durante il periodo di follow-up controllato verso placebo

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 20 998 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	% di efficacia del vaccino (IC al 95%[e])
Tutti i partecipanti[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

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

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

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

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

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 9), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 9. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])	**Placebo Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%[c])**
Dopo la dose 1[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi iniziale dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (corrispondente ad una durata mediana del follow-up di > 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose) senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1 110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

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

Nell'analisi di efficacia aggiornata dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 057 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 28 casi tra i 1 030 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 86,8 e 100,0) nel periodo in cui la variante Alpha era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 30 casi tra i 1 109 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 87,5 e 100,0).

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

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

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi
Lo Studio 3 è uno studio di fase 2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi iniziali dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 10. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 10. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose Na=1 305 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)	**Placebo Na=663 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)**
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

È stata condotta un'analisi di efficacia prespecificata, guidata da ipotesi, con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Nell'analisi di efficacia dello Studio 3 condotta su bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa, si sono verificati 10 casi tra i 2 703 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 348 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'88,2% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 76,2 e 94,7) nel periodo in cui la variante Delta era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 12 casi tra i 3 018 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 511 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'85,7% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 72,4 e 93,2).

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

sierorisposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

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

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

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19		
		10 mcg/dose 5-11 anni N[a]=264	**30 mcg/dose 16-25 anni N[a] = 253**	**5-11 anni/ 16-25 anni**
	Punto temporale[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**GMT[c] (IC al 95[c])**	**GMR[d] (IC al 95[d])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Media geometrica del titolo[f] neutralizzante al 50% (GMT[c])	1 mese dopo la dose 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporale[b]	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**% di differenza[i] (IC al 95[j])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[f]	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99.9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

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

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

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

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sierorisposta.

b. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
e. L'*immunobridging* basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo la dose di richiamo

È stata somministrata una dose di richiamo di Comirnaty a 401 partecipanti dello Studio 3 selezionati in modo casuale. L'efficacia di una dose di richiamo nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni è stata estrapolata dai dati relativi all'immunogenicità. La valutazione dell'immunogenicità è stata effettuata tramite misurazione dei valori di NT50 diretti contro il ceppo di riferimento di SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a prima della dose di richiamo hanno dimostrato un incremento sostanziale dei valori di GMT in soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della seconda dose e della dose di richiamo. Questa analisi è riassunta nella Tabella 12.

Tabella 12. Riassunto della media geometrica dei titoli anticorpali – NT50 – partecipanti senza evidenza di infezione – fase 2/3 – gruppo di immunogenicità – età compresa fra 5 e 11 anni – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di campionamento[a]		
Saggio	**1 mese dopo la dose di richiamo (n[b]=67) GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose 2 (n[b]=96) GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo la dose 2 GMR[d] (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.
a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (1 mese dopo la dose di richiamo meno 1 mese dopo la dose 2) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

Efficacia e immunogenicità di un ciclo primario di 3 dosi nella prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni

L'analisi di efficacia dello Studio 3 è stata condotta su tutta la popolazione combinata di soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni, sulla base dei casi confermati tra gli 873 soggetti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e i 381 soggetti nel gruppo trattato con placebo (rapporto di randomizzazione di 2:1) che avevano ricevuto tutte e tre le dosi dell'intervento in studio durante il periodo di follow-up in cieco quando la variante Omicron di SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante dominante in circolazione (data limite di raccolta dei dati: 17 giugno 2022).

I risultati sull'efficacia del vaccino in seguito alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni sono riportati nella Tabella 13.

Tabella 13. Efficacia del vaccino – prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 – periodo di follow-up in cieco – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 – fase 2/3 – età compresa fra 6 mesi e 4 anni – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (3 dosi)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 3 mcg/dose Na=873 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**Placebo Na=381 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%e)**
6 mesi-4 anni[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 anni-4 anni	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 mesi-23 mesi	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1, alla visita effettuata un mese dopo la somministrazione della dose 2 (se disponibile) e alla visita per la somministrazione della dose 3 (se disponibile), SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3), con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3, e con anamnesi negativa per COVID-19.

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.

L'efficacia del vaccino nei soggetti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultata simile a quella riscontrata nei soggetti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni, 12 casi (8 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 4 nel gruppo trattato con placebo) hanno raggiunto i criteri di COVID-19 severa (descritti nel protocollo, in base alla definizione della FDA, e modificati per la popolazione

pediatrica). Tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 23 mesi, 3 casi (2 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 1 nel gruppo trattato con placebo) hanno raggiunto i criteri di COVID-19 severa.

Le analisi di immunogenicità sono state condotte sul sottogruppo di *immunobridging*, composto da 82 soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi arruolati dallo Studio 3 e da 143 soggetti di età compresa fra 2 e 4 anni arruolati dallo Studio 3 senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della terza dose, alla data limite di raccolta dei dati del 29 aprile 2022.

I titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) di un sottogruppo di immunogenicità composto da partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 3 di età compresa fra 6 e 23 mesi e fra 2 e 4 anni, a distanza di 1 mese dal completamento del ciclo primario di 3 dosi, sono stati messi a confronto con quelli di un sottogruppo di partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, selezionati in modo casuale, di età compresa fra 16 e 25 anni, a 1 mese di distanza dal completamento del ciclo primario di 2 dosi, tramite saggio di microneutralizzazione del ceppo di riferimento (USA_WA1/2020).

Le analisi primarie di *immunobridging* hanno messo a confronto la media geometrica dei titoli anticorpali (utilizzando il rapporto della media geometrica [GMR]) e i tassi di sierorisposta (definita come un aumento di almeno 4 volte dei valori di NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto a prima della somministrazione della dose 1) nella popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità di soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 per i soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi e fra 2 e 4 anni, e fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 per i soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni. I criteri prespecificati di *immunobridging* sono risultati soddisfatti sia in termini di GMR che di differenza nei tassi di sierorisposta per entrambe le fasce di età (Tabella 14).

Tabella 14. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – sottogruppo di *immunobridging* – soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni (Studio 3) 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[e]							
Età	**N[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b]) (1 mese dopo la dose 3)**	**Età**	**N[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b]) (1 mese dopo la dose 2)**	**Età**	**GMR[c,d] (IC al 95%)**
2-4 anni	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16-25 anni	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2-4 anni/16-25 anni	1,30 (1,13; 1,50)
6-23 mesi	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16-25 anni	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6-23 mesi/16-25 anni	1,19 (1,00; 1,42)
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[e]							
Età	**N[a]**	**n[f] (%) (IC al 95%[g]) (1 mese dopo la dose 3)**	**Età**	**N[a]**	**n[f] (%) (IC al 95%[g]) (1 mese dopo la dose 2)**	**Età**	**Differenza nelle % dei tassi di sierorisposta[h] (IC al 95%[i])[j]**
2-4 anni	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16-25 anni	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2-4 anni/16-25 anni	1,2 (1,5; 4,2)
6-23 mesi	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16-25 anni	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6-23 mesi/16-25 anni	1,2 (3,4; 4,2)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di

quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa
Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica [(fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3)] di infezione pregressa da SARS-CoV-2 [(ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1, della dose 3 (Studio 3) e alla visita effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3), SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3 (Studio 3), e con NAAT [tampone nasale] negativo a ogni visita non programmata fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3)] e con anamnesi negativa per COVID-19.
Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento per i valori di GMT, e numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al basale che in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento per i tassi di sierorisposta.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (fascia di età più giovane meno fascia di età compresa fra 16 e 25 anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
d. Per ognuna delle fasce di età più giovani (2-4 anni, 6-23 mesi), l'*immunobridging* basato sul GMR è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
f. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento.
g. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
h. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (fascia di età più giovane meno fascia di età compresa fra 16 e 25 anni).
i. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
j. Per ognuna delle fasce di età più giovani (2-4 anni, 6-23 mesi), l'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza fra le proporzioni è superiore a -10,0%, a condizione che i criteri di *immunobridging* basati sul GMR siano soddisfatti.

Immunogenicità nei partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)

Lo Studio 10 è uno studio in aperto di fase 2b (n = 124) che ha arruolato partecipanti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 18 anni che erano in terapia immunomodulante, o erano stati sottoposti a trapianto di organo solido (nei 3 mesi precedenti) ed erano in terapia immunosoppressiva, o erano stati sottoposti a trapianto di midollo osseo o cellule staminali almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, e partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni in trattamento per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) o leucemia linfocitica cronica (CLL), o in emodialisi per nefropatia secondaria o terminale, o in terapia immunomodulante per malattia infiammatoria autoimmune. I partecipanti hanno ricevuto 4 dosi di Comirnaty adatte all'età (3 mcg, 10 mcg oppure 30 mcg): le prime 2 dosi a distanza di 21 giorni, la terza dose 28 giorni dopo la seconda dose, seguita da una quarta dose da 3 a 6 mesi dopo la dose 3.

L'analisi dei dati sull'immunogenicità 1 mese dopo la dose 3 (26 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 56 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 11 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) e 1 mese dopo la dose 4 (16 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 31 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 6 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) nella popolazione valutabile ai fini

dell'immunogenicità senza evidenza di infezione pregressa hanno dimostrato una risposta immunitaria indotta dal vaccino. I valori di GMT osservati sono risultati sostanzialmente più elevati 1 mese dopo la dose 3, sono aumentati ulteriormente 1 mese dopo la dose 4, e si sono mantenuti elevati 6 mesi dopo la dose 4 rispetto ai livelli osservati prima della somministrazione del vaccino in studio in tutte le fasce di età e in tutti i sottogruppi di patologia.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterolo
Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi

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

Quando conservati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C il periodo di validità è 18 mesi.
Durante il periodo di validità di 18 mesi, dopo lo scongelamento, i flaconcini (precedentemente congelati) possono essere conservati per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Procedura di scongelamento
Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per:

- **capsula di chiusura arancione:** 4 ore;
- **capsula di chiusura marrone o gialla:** 2 ore.

È possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento
Possono essere conservati e trasportati per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 18 mesi.

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

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

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

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

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

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

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore, in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Capsula di chiusura arancione (flaconcino da 10 dosi)

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

Confezione da 10 flaconcini.

Capsula di chiusura marrone (flaconcino da 10 dosi)

0,4 mL di concentrato per dispersione iniettabile in un flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e **capsula di chiusura rimovibile in plastica marrone** con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene **10 dosi** (vedere paragrafo 6.6).

Confezione da 10 flaconcini.

Capsula di chiusura gialla (flaconcino da 3 dosi)

0,48 mL di concentrato per dispersione iniettabile in un flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e **capsula di chiusura rimovibile in plastica gialla** con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene **3 dosi** (vedere paragrafo 6.6).

Confezione da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Capsula di chiusura arancione (flaconcino da 10 dosi) o capsula di chiusura marrone (flaconcino da 10 dosi)

*Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso di un flaconcino con **capsula di chiusura arancione** o **capsula di chiusura marrone***

Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia:
  - una **capsula di chiusura in plastica arancione** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni), oppure
  - una **capsula di chiusura in plastica marrone** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
  - Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Per scongelare una confezione da 10 flaconcini possono essere necessarie:
  - **capsula di chiusura arancione:** 4 ore;
  - **capsula di chiusura marrone:** 2 ore.
- Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

*Diluizione di un flaconcino con **capsula di chiusura arancione** o **capsula di chiusura marrone***

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con:
  - **capsula di chiusura arancione: 1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche;
  - **capsula di chiusura marrone: 2,2 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.

- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

*Preparazione delle dosi da **0,2 mL** utilizzando un flaconcino con **capsula di chiusura arancione** o **capsula di chiusura marrone***

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre **10 dosi** da **0,2 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,2 mL** di Comirnaty JN.1.
- Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere **0,2 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,2 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Capsula di chiusura gialla (flaconcino da 3 dosi)

*Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso di un flaconcino con **capsula di chiusura gialla***

Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica gialla** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

*Diluizione di un flaconcino con **capsula di chiusura gialla***

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,1 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,1 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.

- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

*Preparazione delle dosi da **0,3 mL** utilizzando un flaconcino con **capsula di chiusura gialla***
- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 1,58 mL, dai quali è possibile estrarre **3 dosi** da **0,3 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,3 mL** di Comirnaty JN.1 per prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare **siringhe e/o aghi standard**.
- Ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Capsula di chiusura arancione (flaconcino da 10 dosi)

EU/1/20/1528/034

Capsula di chiusura marrone (flaconcino da 10 dosi)

EU/1/20/1528/036

Capsula di chiusura gialla (flaconcino da 3 dosi)

EU/1/20/1528/035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita
Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Non diluire prima dell'uso.

Tabella 1. Composizione qualitativa e quantitativa di Comirnaty KP.2

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Dose(i) per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Contenuto per dose**
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino monodose (capsula di chiusura grigia)	1 dose da 0,3 mL	Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di cemivameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura grigia)	6 dosi da 0,3 mL	
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,3 mL	
Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino monodose (capsula di chiusura blu)	1 dose da 0,3 mL	Ogni dose (0,3 mL) contiene 10 microgrammi di cemivameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura blu)	6 dosi da 0,3 mL	

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile.

Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile si presenta come una dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile si presenta come una dispersione da limpida a leggermente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty KP.2 dispersione per preparazione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 5 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL in soggetti di età pari o superiore a 12 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty KP.2 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età)
Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL in bambini di compresa fra 5 e 11 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty KP.2 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Soggetti severamente immunocompromessi
È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi, in accordo alle raccomandazioni nazionali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto delle altre formulazioni.

La sicurezza e l'efficacia del vaccino nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite.

Anziani
Non è necessario alcun adattamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty KP.2 dispersione per preparazione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare (vedere paragrafo 6.6). Non diluire prima dell'uso.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

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

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

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

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

Flaconcini monodose
I flaconcini monodose di Comirnaty KP.2 contengono 1 dose da 0,3 mL di vaccino:
- aspirare una singola dose da 0,3 mL di Comirnaty KP.2;
- gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Flaconcini multidose
I flaconcini multidose di Comirnaty KP.2 contengono 6 dosi da 0,3 mL di vaccino. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:
- ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Siringhe preriempite
- Ogni siringa preriempita monodose di Comirnaty KP.2 contiene 1 dose da 0,3 mL di vaccino;
- inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare ulteriori dosi del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite
Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali.

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

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

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

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

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

Soggetti immunocompromessi
La sicurezza e l'immunogenicità sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'efficacia di Comirnaty KP.2 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino
Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty KP.2 potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile può essere

somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale stagionale.

Nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino pneumococcico coniugato (*pneumococcal conjugate vaccine*, PCV).

Nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per il virus respiratorio sinciziale (*respiratory syncytial virus*, RSV).

Nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV e un vaccino antinfluenzale ad alta dose.

Vaccini iniettabili diversi devono essere somministrati in sedi di iniezione diverse.

La somministrazione concomitante di Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty KP.2 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili.

Tuttavia, i dati provenienti da studi clinici relativi all'uso di Comirnaty in partecipanti in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Un ampio numero di dati osservazionali relativi a donne in gravidanza vaccinate durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non mostra alcun aumento degli esiti avversi in gravidanza. Sebbene i dati relativi agli esiti in gravidanza in seguito alla vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione siano al momento in numero limitato, non è stato osservato alcun aumento del rischio di aborto spontaneo. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati disponibili relativi ai vaccini contro altre varianti, Comirnaty KP.2 può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di Comirnaty KP.2 durante l'allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica al vaccino di donne in allattamento è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty KP.2 può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

Comirnaty KP.2 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty KP.2 è stata estrapolata dai dati di sicurezza relativi ai vaccini Comirnaty precedenti.

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi
Nello Studio 3, un totale di 3 109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty 10 mcg inizialmente autorizzato e un totale di 1 538 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 20 maggio 2022, 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mcg e 725 placebo) bambini sono stati seguiti per almeno 4 mesi dopo la seconda dose per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (≥ 20%), mialgia, brividi e diarrea (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo
In un sottogruppo dello Studio 3, un totale di 2 408 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty 10 mcg almeno 5 mesi (intervallo: 5,3-19,4 mesi) dopo il completamento del ciclo primario. L'analisi del sottogruppo dello Studio 3 di fase 2-3 si basa sui dati raccolti fino alla data limite del 28 febbraio 2023 (follow-up mediano: 6,4 mesi).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo il completamento del ciclo primario. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni dopo la dose di richiamo sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 30%), cefalea (> 20%), mialgia, brividi, arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (> 10%).

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi del follow-up di sicurezza a lungo termine dello Studio 2, 2 260 adolescenti (1 131 trattati con Comirnaty e 1 129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1 559 adolescenti (786 trattati con Comirnaty e 773 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione della seconda dose.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 90%), stanchezza e cefalea (> 70%), mialgia e brividi (> 40%), artralgia e piressia (> 20%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato, mentre un totale di 22 021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20 519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25 651 (58,2%) partecipanti (13 031 trattati con Comirnaty e 12 620 trattati con placebo) di

età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15 111 partecipanti (7 704 trattati con Comirnaty e 7 407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10 540 partecipanti (5 327 trattati con Comirnaty e 5 213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

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

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

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo
Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 8,3 mesi (intervallo: 1,1-8,5 mesi), e 301 partecipanti sono stati seguiti per ≥ 6 mesi dalla somministrazione del richiamo alla data limite (22 novembre 2021).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia (> 30%), brividi e artralgia (> 20%).

Nello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla vaccinazione di richiamo, partecipanti di età pari o superiore a 16 anni reclutati dallo Studio 2 hanno ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty (5 081 partecipanti) o placebo (5 044 partecipanti) almeno 6 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 2,8 mesi (intervallo: 0,3-7,5 mesi) dalla somministrazione del richiamo durante il follow-up in cieco controllato verso placebo alla data limite (8 febbraio 2022). Di questi, 1 281 partecipanti (895 trattati con Comirnaty e 386 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione del richiamo di Comirnaty. Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 825 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 11,2 mesi (intervallo: 6,3-20,1 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 9,5 mesi (intervallo: 1,5-10,7 mesi), sulla base dei dati raccolti fino alla data limite (3 novembre 2022). Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo le dosi di richiamo successive
La sicurezza della dose di richiamo di Comirnaty in partecipanti di età pari o superiore a 12 anni è stata estrapolata dai dati di sicurezza ricavati da studi sulla dose di richiamo di Comirnaty in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni.

Un sottogruppo di 325 adulti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni, che avevano completato 3 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty hanno avuto un follow-up mediano di 1,4 mesi fino alla data limite di raccolta dei dati dell'11 marzo 2022. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate in questi partecipanti sono state dolore in sede di iniezione (> 70%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia e brividi (> 20%) e

artralgia (> 10%).

In un sottogruppo dello Studio 4 (fase 3), 305 adulti di età > 55 anni, che avevano completato 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,7 mesi fino alla data limite del 16 maggio 2022. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty si è dimostrato simile a quello osservato dopo la dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età superiore a 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%), mialgia e brividi (> 10%).

Dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato
Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza in 5 studi indipendenti riguardanti l'uso della dose di richiamo con Comirnaty nei soggetti che avevano completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa).

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 6 (fase 3), 113 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi) da 2,6 a 8,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%) e dolore muscolare (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 5 (fase 2/3), 107 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 313 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 306 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi) da 5,4 a 16,9 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,5 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età pari o superiore a 12 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 40%), dolore muscolare (> 20%), brividi (> 10%) e dolore articolare (> 10%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia[a]
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria[b], angioedema[b])
	Non nota	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro[d]; letargia
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta[c]
	Non nota	Parestesia[d]; ipoestesia[d]
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite[d]; pericardite[d]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea[d]
	Comune	Nausea; vomito[d,j]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi; sudorazioni notturne
	Non nota	Eritema multiforme[d]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia; mialgia
	Non comune	Dolore a un arto[e]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Flusso mestruale abbondante[i]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione; stanchezza; brividi; piressia[f]; tumefazione in sede di iniezione
	Comune	Arrossamento in sede di iniezione[h]
	Non comune	Astenia; malessere; prurito in sede di iniezione
	Non nota	Tumefazione estesa dell'arto vaccinato[d]; gonfiore del viso[g]

a. Nei partecipanti di età pari o superiore a 5 anni è stata segnalata una maggiore frequenza di linfoadenopatia dopo una dose di richiamo (≤ 2,8%) rispetto alle dosi primarie (≤ 0,9%) del vaccino.
b. Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'raro'.
c. Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
d. Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
e. Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
f. È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
g. Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
h. L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni.
i. La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.
j. Il vomito è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età compresa fra 5 e 18 anni.

Popolazioni speciali

Bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty
Lo studio C4591015 (Studio 9), uno studio di fase 2/3 controllato verso placebo, ha valutato un totale di 346 partecipanti in gravidanza che avevano ricevuto Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). I bambini di prima infanzia (Comirnaty n = 167 oppure placebo n = 168) sono stati valutati fino a 6 mesi. Non sono state identificate problematiche di sicurezza attribuibili alla vaccinazione delle madri con Comirnaty.

Partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)
Nello studio C4591024 (Studio 10), un totale di 124 partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni ha ricevuto Comirnaty (vedere paragrafo 5.1).

Sicurezza della somministrazione concomitante del vaccino

Somministrazione concomitante con un vaccino antinfluenzale stagionale
Lo Studio 8, uno studio di fase 3, ha messo a confronto partecipanti di età compresa tra 18 e 64 anni che avevano ricevuto Comirnaty somministrato insieme a un vaccino antinfluenzale stagionale inattivato (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV) quadrivalente, seguito da placebo un mese dopo, e partecipanti che avevano ricevuto un vaccino antinfluenzale inattivato con placebo, seguito da solo Comirnaty un mese dopo (n = da 553 a 564 partecipanti in ciascun gruppo).

Somministrazione concomitante con un vaccino pneumococcico coniugato
Lo Studio 11 (B7471026), uno studio di fase 3, ha messo a confronto partecipanti di età pari o superiore a 65 anni che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty somministrata insieme a un vaccino pneumococcico coniugato 20-valente (*20-valent pneumococcal conjugate vaccine*, 20vPNC) (n = 187) e partecipanti che avevano ricevuto solo Comirnaty (n = 185).

Somministrazione concomitante con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV o con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV e un vaccino antinfluenzale ad alta dose
Lo Studio 12 (C5481001), uno studio di fase 1/2, ha messo a confronto partecipanti di età pari o superiore a 65 anni che avevano ricevuto Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e un vaccino per l'RSV somministrati insieme nello stesso braccio, più un vaccino antinfluenzale quadrivalente (*quadrivalent influenza vaccine*, QIV) ad alta dose (n = 158) oppure placebo (n = 157) nell'altro braccio, e partecipanti che avevano ricevuto i singoli vaccini somministrati con placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95%: 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,56 casi in più (IC al 95%: 0,37-0,74) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Un numero limitato di dati indica che il rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con Comirnaty nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sembra essere inferiore a quello osservato nella fascia di età compresa fra 12 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di dosi maggiori di quelle raccomandate di Comirnaty nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa. In generale, gli eventi avversi segnalati nei casi di sovradosaggio sono risultati simili al profilo noto delle reazioni avverse di Comirnaty.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 103 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Il 57,3% dei pazienti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una quarta dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e il 58,4% dei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una terza dose di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

La risposta immunitaria 1 mese dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli neutralizzanti specifici per Omicron BA.4/BA.5 generalmente simili ai titoli osservati nel gruppo di confronto che ha ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Inoltre, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli specifici per il ceppo di riferimento simili ai titoli misurati nel gruppo di confronto.

I risultati di immunogenicità del vaccino dopo una dose di richiamo nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3. Studio 6 – Rapporto della media geometrica e media geometrica dei titoli anticorpali – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 5-11 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	Punto temporale di campionamento[a]	Gruppo del vaccino (come da assegnazione/randomizzazione)				
		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mcg Dose 4 e 1 mese dopo la dose 4		Studio 3 Comirnaty 10 mcg Dose 3 e 1 mese dopo la dose 3		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mcg
		n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMR[d] (IC al 95%[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mese	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 mese	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 5, 105 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 297 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 286 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Il 75,2% dei partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, il 71,7% di quelli di età compresa fra 18 e 55 anni e il 61,5% di quelli di età pari o superiore a 56 anni erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti al 50% (NT50) diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 4 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a Comirnaty in termini di rapporto della media geometrica (GMR) e la sua non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta rispetto alla risposta anti-Omicron BA.4-5, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento in termini di GMR (Tabella 4).

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4/BA.5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni, rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni, che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 hanno dimostrato la non inferiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 4).

Lo studio ha anche valutato i livelli degli NT50 diretti contro la variante Omicron BA.4-5 di SARS-CoV-2 e i ceppi di riferimento prima della vaccinazione e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) (Tabella 5).

Tabella 4. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 e Comirnaty nel sottogruppo dello Studio 4 – soggetti con o senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Studio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56 anni**	**≥ 56 anni Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[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]
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino ≥ 56 anni**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[j])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei titoli neutralizzanti trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titolo neutralizzante al basale (scala logaritmica) e gruppo di vaccino o fascia di età come termini.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67.
f. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.
g. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
h. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.
i. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
j. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
k. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale.
l. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana) per la differenza di proporzioni. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.
n. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.

Tabella 5. Medie geometriche dei titoli anticorpali – sottogruppi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dello Studio 5 –prima e 1 mese dopo il richiamo (quarta dose) – partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – con o senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**Punto temporale di campionamento[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12-17 anni		**18-55 anni**		**≥ 56 anni**	
		n[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mese	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 mese	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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4-5 di Omicron B.1.1.529).

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

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi del vaccino a mRNA anti-COVID-19 inizialmente autorizzato oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36 621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18 242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18 379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1 616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2 214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2 222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m^2, malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 6.

Tabella 6. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 18 198 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)[e]**
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

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

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

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

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 7.

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

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 20 998 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	% di efficacia del vaccino (IC al 95%[e])
Tutti i partecipanti[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

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

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

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

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 8), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 8. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])	**Placebo Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%[c])**
Dopo la dose 1[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi iniziale dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (corrispondente ad una durata mediana del follow-up di > 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose) senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1 110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

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

Nell'analisi di efficacia aggiornata dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 057 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 28 casi tra i 1 030 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 86,8 e 100,0) nel periodo in cui la variante Alpha era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 30 casi tra i 1 109 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 87,5 e 100,0).

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

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

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi
Lo Studio 3 è uno studio di fase 1/2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi iniziali dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 9. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 9. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose N[a]=1 305 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	**Placebo N[a]=663 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)**
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

È stata condotta un'analisi di efficacia prespecificata, guidata da ipotesi, con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Nell'analisi di efficacia dello Studio 3 condotta su bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa, si sono verificati 10 casi tra i 2 703 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 348 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'88,2% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 76,2 e 94,7) nel periodo in cui la variante Delta era il ceppo circolante prevalente. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 12 casi tra i 3 018 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 511 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'85,7% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 72,4 e 93,2).

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

sierorisposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-1 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) e di quella dei giovani adulti di età compresa fra 16 e 25 anni di età era dell'1,04 (IC al 95% a due code: 0,93; 1,18). Tra i partecipanti che non presentavano evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, il 99,2% dei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e il 99,2% dei soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni presentavano siero-risposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sierorisposta tra le 2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 10.

Tabella 10. Riassunto del rapporto della media geometrica per il titolo neutralizzante al 50% e differenza nelle percentuali di soggetti con siero-risposta – confronto tra bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (Studio 3) e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) – soggetti senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – sottogruppo di *immunobridging* – Fase 2/3 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19		
		10 mcg/dose 5-11 anni N[a]=264	30 mcg/dose 16-25 anni N[a] = 253	5-11 anni/ 16-25 anni
	Punto temporale[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMT[c] (IC al 95[c])	GMR[d] (IC al 95[d])	Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo[f] neutralizzante al 50% (GMT[c])	1 mese dopo la dose 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporale[b]	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**% di differenza[i] (IC al 95[j])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[f]	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99.9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

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

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

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

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sierorisposta.

b. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
e. L'*immunobridging* basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo
L'efficacia di una dose di richiamo di Comirnaty si basava sulla misurazione dei titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) (USA_WA1/2020) nello Studio 2. In questo studio, la dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 8 mesi (mediana 7 mesi) dopo la seconda dose. Nello Studio 2, le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario in soggetti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 entro 1 mese dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo hanno dimostrato la non inferiorità sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta. La sierorisposta in un partecipante era definita come il raggiungimento di un aumento ≥ 4 volte del valore di NT50 rispetto al basale (prima del ciclo primario). Queste analisi sono riassunte nella Tabella 11.

Tabella 11. Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – confronto in termini di GMT e tasso di sierorisposta fra 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo e 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario – partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la dose di richiamo* – popolazione sottoposta a somministrazione della dose di richiamo, valutabile ai fini dell'immunogenicità[±]

	n	1 mese dopo la dose di richiamo (IC al 95%)	1 mese dopo il ciclo primario (IC al 95%)	1 mese dopo la dose di richiamo - 1 mese dopo il ciclo primario (IC al 97,5%)	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT[b])	212[a]	2 466,0[b] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	S[d]
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[†]	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	S[i]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacia relativa del vaccino nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo la dose di richiamo

Un'analisi ad interim di efficacia dello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla dose di richiamo condotto in circa 10 000 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni arruolati dallo Studio 2 ha valutato i casi confermati di COVID-19 raccolti da un minimo di 7 giorni dopo la vaccinazione di richiamo alla data limite di raccolta dei dati del 5 ottobre 2021, corrispondente ad un follow-up mediano di 2,5 mesi dopo il richiamo. La dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 13 mesi (mediana 11 mesi) dopo la seconda dose. L'efficacia vaccinale della dose di richiamo di Comirnaty dopo la somministrazione del ciclo primario è stata valutata rispetto al gruppo del richiamo placebo, che aveva ricevuto solo la serie primaria.

Le informazioni sull'efficacia relativa del vaccino per i partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono presentate nella Tabella 12. L'efficacia relativa del vaccino nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 è stata del 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 88,5 e 97,9%), simile a quella osservata nei partecipanti senza evidenza di infezione pregressa. I casi primari di COVID-19 osservati a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo sono stati 7 nel gruppo Comirnaty e 124 nel gruppo placebo.

Tabella 12. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo – partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose di richiamo in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[a] = 4 695** **Casi** **n1[b]** **Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo** **N[a] = 4 671** **Casi** **n1[b]** **Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia relativa del vaccino[e] (IC al 95%[f])**
Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. Efficacia relativa del vaccino del gruppo del richiamo con Comirnaty rispetto al gruppo placebo (senza richiamo).
f. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia relativa del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo la dose di richiamo

È stata somministrata una dose di richiamo di Comirnaty a 401 partecipanti dello Studio 3 selezionati in modo casuale. L'efficacia di una dose di richiamo nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni è stata estrapolata dai dati relativi all'immunogenicità. La valutazione dell'immunogenicità è stata effettuata tramite misurazione dei valori di NT50 diretti contro il ceppo di riferimento di SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a prima della dose di richiamo hanno dimostrato un incremento sostanziale dei valori di GMT in soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della seconda dose e della dose di richiamo. Questa analisi è riassunta nella Tabella 13.

Tabella 13. Riassunto della media geometrica dei titoli anticorpali – NT50 – partecipanti senza evidenza di infezione – fase 2/3 – gruppo di immunogenicità – età compresa fra 5 e 11 anni – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di campionamento[a]		
Saggio	**1 mese dopo la dose di richiamo (n[b]=67)** **GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo la dose 2** **GMR[d] (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (1 mese dopo la dose di richiamo meno 1 mese dopo la dose 2) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

Immunogenicità della dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato

L'efficacia della dose di richiamo con Comirnaty (30 mcg) nei soggetti che hanno completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa) si evince dai dati sull'immunogenicità di uno studio clinico indipendente in aperto di fase 1/2 (NCT04889209) condotto dai *National Institutes of Health* (NIH) negli Stati Uniti. In tale studio, soggetti adulti (fascia di età da 19 a 80 anni) che avevano completato la vaccinazione primaria con 2 dosi di Moderna 100 mcg (N = 51, età media 54±17), una singola dose di Janssen (N = 53, età media 48±14) o 2 dosi di Comirnaty 30 mcg (N = 50, età media 50±18) almeno 12 settimane prima dell'arruolamento e senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2, hanno ricevuto una dose di richiamo con Comirnaty (30 mcg). Il richiamo con Comirnaty ha indotto un aumento del rapporto GMR dei titoli neutralizzanti di 36, 12 e 20 volte dopo la somministrazione primaria rispettivamente delle dosi di Janssen, Moderna e Comirnaty.

Il richiamo eterologo con Comirnaty è stato inoltre valutato nello studio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), una sperimentazione multicentrica, randomizzata, controllata, di fase 2 sulla terza dose di richiamo del vaccino anti-COVID-19, nella quale sono stati randomizzati 107 partecipanti adulti (età mediana 71 anni, intervallo interquartile da 54 a 77 anni) almeno 70 giorni dopo aver ricevuto 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca. Dopo il ciclo primario con il vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca, la variazione del rapporto GMR del titolo anticorpale neutralizzante NT50 contro lo pseudovirus (wild-type) è aumentata di 21,6 volte con la dose di richiamo eterologa con Comirnaty (n = 95).

Immunogenicità nei partecipanti di età > 55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)

In un'analisi ad interim su un sottogruppo dello Studio 4 (Sottostudio E), 305 partecipanti di età > 55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 8.

Immunogenicità nei partecipanti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)
Nel Sottostudio D [un sottogruppo dello Studio 2 (fase 3) e dello Studio 4 (fase 3)], 325 partecipanti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 14.

Tabella 14. Riassunto dei dati di immunogenicità ricavati dai partecipanti al Sottostudio D (coorte 2, gruppo completo allargato) e al Sottostudio E (coorte allargata, sottogruppo di immunogenicità) dello Studio C4591031 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty 30 mcg – partecipanti senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di somministrazione/ campionamento[a]	**Sottostudio D (età compresa fra 18 e ≤ 55 anni) Comirnaty 30 mcg**		**Sottostudio E (età > 55 anni) Comirnaty 30 mcg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (IC al 95%[d])**	**N[b]**	**GMT (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mese	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 mese	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Tasso di sierorisposta 1 mese dopo la dose 4		**N[c]**	**n[e] (%) (IC al 95%[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (IC al 95%[f])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/1 mese	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/1 mese	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.
Nota: il tempo mediano trascorso tra la terza dose e la quarta dose di Comirnaty 30 mcg è di 4,0 mesi per la coorte 2 del Sottostudio D e di 6,3 mesi per la coorte allargata del Sottostudio E.
Nota: gruppo completo allargato (*Full Expanded Set*) del Sottostudio D = coorte 2 escluso il gruppo sentinella; sottogruppo di immunogenicità del Sottostudio E = un campione casuale di 230 partecipanti in ciascun gruppo di vaccino, selezionato dalla coorte allargata.
Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e alla visita effettuata 1 mese dopo la vaccinazione, e con NAAT [tampone nasale] negativo alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e a ogni visita

non programmata prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) e con anamnesi negativa per COVID-19.
Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione del vaccino in studio). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
d. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
e. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
f. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

Immunogenicità nelle partecipanti in gravidanza e nei bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty

Lo Studio 9 è stato uno studio multinazionale, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 2/3 che ha arruolato partecipanti in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni a ricevere 2 dosi di Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). Le partecipanti in gravidanza hanno ricevuto la prima dose di Comirnaty a 24-34 settimane di gestazione, e la maggior parte di esse (90,2%) ha ricevuto la seconda dose da 19 a 23 giorni dopo la prima dose.

È stata condotta un'analisi descrittiva di immunogenicità nelle partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty nello Studio 9 rispetto a un sottogruppo di confronto composto da partecipanti non in gravidanza dello Studio 2, volta a valutare il rapporto dei valori di GMT (GMR) degli anticorpi neutralizzanti 1 mese dopo la dose 2. La popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità che aveva ricevuto Comirnaty nel gruppo di partecipanti in gravidanza dello Studio 9 (n = 111) e nel gruppo di partecipanti non in gravidanza dello Studio 2 (n = 114) aveva un'età mediana di 30 anni (intervallo: 18 - 44 anni) ed era composta rispettivamente per il 37,8% e per il 3,5% da partecipanti positive a SARS-CoV-2 al basale.

Tra le partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la dose 2, i valori di GMT degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 al 50% osservati 1 mese dopo la dose 2 sono risultati inferiori nelle partecipanti in gravidanza (Studio 9) quando confrontati con le partecipanti non in gravidanza (Studio 2) (il rapporto dei valori di GMT [GMR] era pari a 0,67; IC al 95%: 0,50-0,90).

Tra le partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la dose 2, i valori di GMT aggiustati secondo il modello 1 mese dopo la dose 2 sono risultati simili nelle partecipanti in gravidanza quando confrontati con le partecipanti non in gravidanza (il rapporto dei valori di GMT [GMR] aggiustato secondo il modello era pari a 0,95; IC al 95%: 0,69-1,30). I valori di GMT e GMR aggiustati in base al modello sono stati calcolati utilizzando un modello di regressione con aggiustamento per età e titoli neutralizzanti al basale.

Immunogenicità nei partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)

Lo Studio 10 è uno studio in aperto di fase 2b (n = 124) che ha arruolato partecipanti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 18 anni che erano in terapia immunomodulante, o erano stati sottoposti a trapianto di organo solido (nei 3 mesi precedenti) ed erano in terapia immunosoppressiva, o erano stati sottoposti a trapianto di midollo osseo o cellule staminali almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, e partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni in trattamento per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) o leucemia linfocitica cronica (CLL), o in emodialisi per nefropatia secondaria o terminale, o in terapia immunomodulante per malattia infiammatoria autoimmune. I partecipanti hanno ricevuto 4 dosi di Comirnaty adatte all'età (3 mcg, 10 mcg oppure 30 mcg): le prime 2 dosi a distanza di 21 giorni, la terza dose 28 giorni dopo la seconda dose, seguita da una quarta dose da 3 a 6 mesi dopo la dose 3.

L’analisi dei dati sull’immunogenicità 1 mese dopo la dose 3 (26 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 56 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 11 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) e 1 mese dopo la dose 4 (16 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 31 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 6 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) nella popolazione valutabile ai fini dell’immunogenicità senza evidenza di infezione pregressa hanno dimostrato una risposta immunitaria indotta dal vaccino. I valori di GMT osservati sono risultati sostanzialmente più elevati 1 mese dopo la dose 3, sono aumentati ulteriormente 1 mese dopo la dose 4, e si sono mantenuti elevati 6 mesi dopo la dose 4 rispetto ai livelli osservati prima della somministrazione del vaccino in studio in tutte le fasce di età e in tutti i sottogruppi di patologia.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterolo
Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Confermare le condizioni di conservazione riportate per i flaconcini congelati e i flaconcini solo refrigerati.

I flaconcini congelati riportano la stampa “Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C”.
I flaconcini solo refrigerati riportano la stampa “Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C”.

Flaconcini

Flaconcini congelati chiusi
Flaconcini monodose e multidose
Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.
Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Quando conservati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C il periodo di validità è 18 mesi.
Durante il periodo di validità di 18 mesi, dopo lo scongelamento, i flaconcini (precedentemente congelati) possono essere conservati per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

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

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

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento
Possono essere conservati e trasportati per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 18 mesi.

- Al momento di trasferire il vaccino alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere scritta sulla scatola esterna, e il vaccino dovrà essere utilizzato o gettato entro tale data di scadenza aggiornata. La data di scadenza originale deve

essere barrata.
- Se il vaccino è fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, dovrà essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. La data di scadenza riportata sulla scatola esterna deve essere stata aggiornata per rispecchiare la data di scadenza del prodotto refrigerato e la data di scadenza originale deve essere stata barrata.

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

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

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

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

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

Flaconcini solo refrigerati chiusi
Flaconcini multidose
Il vaccino sarà fornito e conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato). Quando conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C il periodo di validità è 12 mesi.

Flaconcini aperti

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di apertura escluda ogni rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

Siringhe preriempite in vetro

Il vaccino sarà fornito e conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato). Quando conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C il periodo di validità è 12 mesi.

Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini congelati

Conservare i flaconcini monodose congelati e i flaconcini multidose congelati in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Flaconcini solo refrigerati e siringhe preriempite in vetro solo refrigerate

Conservare i flaconcini solo refrigerati e le siringhe preriempite in vetro solo refrigerate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Flaconcini e siringhe preriempite

Conservare il vaccino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tabella 15. Natura e contenuto del contenitore di Comirnaty KP.2

Presentazione del medicinale	**Contenuto**	**Contenitore**	**Dose(i) per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Confezioni**
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Fornito in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.	Flaconcino monodose (capsula di chiusura grigia)	1 dose da 0,3 mL	10 flaconcini
		Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura grigia)	6 dosi da 0,3 mL	10 flaconcini
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Fornito in una siringa preriempita monodose con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.	Siringa in vetro di tipo I	1 dose da 0,3 mL	10 siringhe preriempite
Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Fornito in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.	Flaconcino monodose (capsula di chiusura blu)	1 dose da 0,3 mL	10 flaconcini
		Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura blu)	6 dosi da 0,3 mL	10 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso

Comirnaty KP.2 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Istruzioni valide per i flaconcini monodose e multidose

- **Verificare** che il flaconcino abbia:
  - una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e bambini ≥ 12 anni), oppure
  - una **capsula di chiusura in plastica blu** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.

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

Flaconcini solo refrigerati
- I flaconcini chiusi sono conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C e può essere maneggiato in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL
- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come:
  - **capsula di chiusura grigia:** una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili;
  - **capsula di chiusura blu:** una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.

- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty KP.2.
- Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino multidose. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Istruzioni valide per le siringhe preriempite in vetro

- Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Tabella 16. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Comirnaty KP.2

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcini monodose (congelati)	EU/1/20/1528/037
	Flaconcini multidose (congelati)	EU/1/20/1528/038
	Flaconcini multidose (solo refrigerati)	EU/1/20/1528/044
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringhe preriempite in vetro	EU/1/20/1528/039
Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcini monodose	EU/1/20/1528/040
	Flaconcini multidose	EU/1/20/1528/041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose con capsula di chiusura gialla da diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (0,48 mL) contiene 3 dosi da 0,3 mL dopo la diluizione, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,3 mL) contiene 3 microgrammi di cemivameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).
Il vaccino si presenta come una dispersione da limpida a leggermente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty KP.2 concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, nella prima infanzia, nei bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che non hanno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o senza storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2
Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 3 dosi. Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che hanno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o con storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2
Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose in bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 mesi e 4 anni.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty KP.2 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Soggetti severamente immunocompromessi di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi, in accordo alle raccomandazioni nazionali (vedere paragrafo 4.4).

Intercambiabilità
Il ciclo primario con Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose può essere costituito da qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale, senza tuttavia superare il numero totale di dosi previste come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori non è stata stabilita.

Popolazione pediatrica
Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto delle altre formulazioni.

La sicurezza e l'efficacia del vaccino nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi, non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la diluizione, i flaconcini con **capsula di chiusura gialla** di Comirnaty KP.2 contengono **3 dosi da 0,3 mL** di vaccino. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare siringhe e aghi standard. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:
- ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Nella prima infanzia, in bambini di età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, la sede di iniezione raccomandata è la parte anterolaterale della coscia. Nei soggetti di età pari o superiore a 1 anno, la sede di iniezione raccomandata è la parte anterolaterale della coscia o della regione deltoidea.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare ulteriori dosi del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite
Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali.

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

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

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

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

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

Soggetti immunocompromessi
La sicurezza e l'immunogenicità sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'efficacia di Comirnaty KP.2 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino
Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty KP.2 potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty KP.2 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è destinato a soggetti di età superiore a 5 anni.

Per i dettagli per l'uso nei soggetti di età superiore a 5 anni, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto delle formulazioni corrispondenti.

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

Comirnaty KP.2 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty KP.2 è stata estrapolata dai dati di sicurezza relativi ai vaccini Comirnaty precedenti.

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi – dopo 3 dosi
In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 2 176 bambini di prima infanzia (1 458 trattati con il vaccino Comirnaty 3 mcg inizialmente autorizzato e 718 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 6 e 23 mesi. Sulla base dei dati per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alla data limite del 28 febbraio 2023, 720 bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto un ciclo primario di 3 dosi (483 Comirnaty 3 mcg e 237 placebo) sono stati seguiti per un periodo mediano di 1,7 mesi dopo la terza dose.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto qualsiasi dose del ciclo primario sono state irritabilità (> 60%), sonnolenza (> 40%), appetito ridotto (> 30%), dolorabilità in sede di iniezione (> 20%), arrossamento in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 2 e 4 anni – dopo 3 dosi
In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 3 541 bambini (2 368 trattati con Comirnaty 3 mcg e 1 173 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 2 e 4 anni. Sulla base dei dati per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alla data limite del 28 febbraio 2023, 1 268 bambini di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto un ciclo primario di 3 dosi (863 Comirnaty 3 mcg e 405 placebo) sono stati seguiti per un periodo mediano di 2,2 mesi dopo la terza dose.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto qualsiasi dose del ciclo primario sono state dolore in sede di iniezione e stanchezza (> 40%), arrossamento in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi
Nello Studio 3, un totale di 3 109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato e un totale di 1 538 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 20 maggio 2022, 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mcg e 725 placebo) bambini sono stati seguiti per almeno 4 mesi dopo la seconda dose per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (≥ 20%), mialgia, brividi e diarrea (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo
In un sottogruppo dello Studio 3, un totale di 2 408 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty 10 mcg almeno 5 mesi (intervallo: 5,3-19,4 mesi) dopo il completamento del ciclo primario. L'analisi del sottogruppo dello Studio 3 di fase 2-3 si basa sui dati raccolti fino alla data limite del 28 febbraio 2023 (follow-up mediano: 6,4 mesi).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo il completamento del ciclo primario. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni dopo la dose di richiamo sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 30%), cefalea (> 20%), mialgia, brividi, arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (> 10%).

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi del follow-up di sicurezza a lungo termine dello Studio 2, 2 260 adolescenti (1 131 trattati con Comirnaty e 1 129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1 559 adolescenti (786 trattati con Comirnaty e 773 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione della seconda dose.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 90%), stanchezza e cefalea (> 70%), mialgia e brividi (> 40%), artralgia e piressia (> 20%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty 30 mcg, mentre un totale di 22 021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20 519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25 651 (58,2%) partecipanti (13 031 trattati con Comirnaty e 12 620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15 111 partecipanti (7 704 trattati con Comirnaty e 7 407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10 540 partecipanti (5 327 trattati con Comirnaty e 5 213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

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

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

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo
Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 8,3 mesi (intervallo: 1,1-8,5 mesi), e 301 partecipanti sono stati seguiti per ≥ 6 mesi dalla somministrazione del richiamo alla data limite (22 novembre 2021).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia (> 30%), brividi e artralgia (> 20%).

Nello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla vaccinazione di richiamo, partecipanti di età pari o superiore a 16 anni reclutati dallo Studio 2 hanno ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty (5 081 partecipanti) o placebo (5 044 partecipanti) almeno 6 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 2,8 mesi (intervallo: 0,3-7,5 mesi) dalla somministrazione del richiamo durante il follow-up in cieco controllato verso placebo alla data limite (8 febbraio 2022). Di questi, 1 281 partecipanti (895 trattati con Comirnaty e 386 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione del richiamo di Comirnaty. Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 825 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 11,2 mesi (intervallo: 6,3-20,1 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 9,5 mesi (intervallo: 1,5-10,7 mesi), sulla base dei dati raccolti fino alla data limite (3 novembre 2022). Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato
Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza in 5 studi indipendenti riguardanti l'uso della dose di richiamo con Comirnaty nei soggetti che avevano completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa).

Comirnaty adattato alla variante Omicron

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In 2 gruppi dello Studio 6 (fase 3, gruppi 2 e 3), 160 partecipanti (gruppo 2: 92, gruppo 3: 68) di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) da 2,1 a 8,6 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 2, e da 3,8 a 12,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 3. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 4,4 mesi nel gruppo 2, e hanno avuto un follow-up mediano di 6,4 mesi nel gruppo 3.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi sono state irritabilità (> 30%), appetito ridotto (> 20%), sonnolenza, dolorabilità in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 2 e 4 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In 2 gruppi dello Studio 6 (fase 3, gruppi 2 e 3), 1 207 partecipanti (gruppo 2: 218, gruppo 3: 989) di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) da 2,1 a 8,6 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 2, e da 2,8 a 17,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 3. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 4,6 mesi nel gruppo 2, e hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi nel gruppo 3.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 2 e 4 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 30%) e stanchezza (> 20%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un sottogruppo dello Studio 6 (fase 3), 113 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi) da 2,6 a 8,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%) e dolore muscolare (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

In un sottogruppo dello Studio 5 (fase 2/3), 107 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 313 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 306 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi) da 5,4 a 16,9 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,5 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età pari o superiore a 12 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 40%), dolore muscolare (> 20%), brividi (> 10%) e dolore articolare (> 10%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia[a]
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea[i], prurito, orticaria, angioedema[b])
	Non nota	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto[j]
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità[k]
	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea; sonnolenza[k]
	Non comune	Capogiro[d]; letargia
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta[c]
	Non nota	Parestesia[d]; ipoestesia[d]
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite[d]; pericardite[d]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea[d]
	Comune	Nausea; vomito[d,m]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi; sudorazioni notturne
	Non nota	Eritema multiforme[d]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia; mialgia
	Non comune	Dolore a un arto[e]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Flusso mestruale abbondante[l]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione; dolorabilità in sede di iniezione[k]; stanchezza; brividi; piressia[f]; tumefazione in sede di iniezione
	Comune	Arrossamento in sede di iniezione[h]
	Non comune	Astenia; malessere; prurito in sede di iniezione
	Non nota	Tumefazione estesa dell'arto vaccinato[d]; gonfiore del viso[g]

a. Nei partecipanti di età pari o superiore a 5 anni è stata segnalata una maggiore frequenza di linfoadenopatia dopo una dose di richiamo (≤ 2,8%) rispetto alle dosi primarie (≤ 0,9%) del vaccino.
b. L'angioedema è classificato nella categoria di frequenza 'raro'.
c. Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
d. Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
e. Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.

f. È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
g. Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
h. L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 11 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni.
i. L'eruzione cutanea è classificata nella categoria di frequenza 'comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
j. L'appetito ridotto è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
k. Irritabilità, dolorabilità in sede di iniezione e sonnolenza si riferiscono ai soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
l. La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.
m. Il vomito è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni.

Popolazioni speciali

Bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty
Lo studio C4591015 (Studio 9), uno studio di fase 2/3 controllato verso placebo, ha valutato un totale di 346 partecipanti in gravidanza che avevano ricevuto Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). I bambini di prima infanzia (Comirnaty n = 167 oppure placebo n = 168) sono stati valutati fino a 6 mesi. Non sono state identificate problematiche di sicurezza attribuibili alla vaccinazione delle madri con Comirnaty.

Partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)
Nello studio C4591024 (Studio 10), un totale di 124 partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni ha ricevuto Comirnaty (vedere paragrafo 5.1).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95%: 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,56 casi in più (IC al 95%: 0,37-0,74) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Un numero limitato di dati indica che il rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con Comirnaty nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sembra essere inferiore a quello osservato nella fascia di età compresa fra 12 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di dosi maggiori di quelle raccomandate di Comirnaty nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa. In generale, gli eventi avversi segnalati nei casi di sovradosaggio sono risultati simili al profilo noto delle reazioni avverse di Comirnaty.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Immunogenicità nella prima infanzia, in bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 310 partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) dopo aver ricevuto in precedenza 3 dosi di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione.

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 5 anni che hanno ricevuto Comirnaty (bivalente BA.4-5) come dose di richiamo nello Studio 6, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 in termini di GMR e la non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 2).

Tabella 2. Sottostudio B, gruppo 2 – Rapporti della media geometrica e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3) – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 6 mesi-4 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Rapporti della media geometrica (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3)					
	Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) Studio 6		**Comirnaty (3 mcg) Sottogruppo dello Studio 3**		**Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) / Comirnaty (3 mcg)**
Saggio[f]	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%)[c]**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)	223	1 839,3 (1 630,5; 2 074,9)	238	941,0 (838,1; 1 058,2)	1,95 (1,65; 2,31)[d]
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - ceppo di riferimento - NT50 (titolo)	223	6 636,3 (6 017,5; 7 318,8)	238	7 305,4 (6 645,5; 8 030,7)	0,91 (0,79; 1,04)[e]

Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3)					
Saggio[f]	**Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) Studio 6**		**Comirnaty (3 mcg) Sottogruppo dello Studio 3**		**Differenza**
	N[g]	**n[h] (%) (IC al 95%[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (IC al 95%[i])**	**%[j] (IC al 95%[k])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36)[l]
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - ceppo di riferimento - NT50 (titolo)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48)[m]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; medie LS = medie dei minimi quadrati; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della prima dose del vaccino in studio). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta una misurazione post-vaccinazione ≥ 4 × LLOQ.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC a 2 code è stato effettuato elevando a potenza le medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti al basale, stato di infezione post-basale, fascia di età (solo fra ≥ 6 mesi e < 5 anni) e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate. I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dello stesso modello di regressione illustrato sopra.
d. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.

e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
g. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questi valori rappresentano i denominatori per i calcoli delle percentuali.
h. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
i. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
j. Differenza aggiustata fra le percentuali basata sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificata per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espressa come valore percentuale Comirnaty (bivalente BA.4-5) [3 mcg] – Comirnaty [3 mcg]. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
k. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espresso come valore percentuale.
l. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 103 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Il 57,3% dei pazienti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una quarta dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e il 58,4% dei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una terza dose di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

La risposta immunitaria 1 mese dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli neutralizzanti specifici per Omicron BA.4/BA.5 generalmente simili ai titoli osservati nel gruppo di confronto che ha ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Inoltre, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli specifici per il ceppo di riferimento simili ai titoli misurati nel gruppo di confronto.

I risultati di immunogenicità del vaccino dopo una dose di richiamo nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3. Studio 6 – Rapporto della media geometrica e media geometrica dei titoli anticorpali – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 5-11 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	Punto temporale di campionamento[a]	Gruppo del vaccino (come da assegnazione/randomizzazione)				
		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mcg Dose 4 e 1 mese dopo la dose 4		Studio 3 Comirnaty 10 mcg Dose 3 e 1 mese dopo la dose 3		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mcg
		n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMR[d] (IC al 95%[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mese	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 mese	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 5, 105 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 297 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 286 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Il 75,2% dei partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, il 71,7% di quelli di età compresa fra 18 e 55 anni e il 61,5% di quelli di età pari o superiore a 56 anni erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti al 50% (NT50) diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 4 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a Comirnaty in termini di rapporto della media geometrica (GMR) e la sua non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta rispetto alla risposta anti-Omicron BA.4-5, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento in termini di GMR (Tabella 4).

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4/BA.5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni, rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni, che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 hanno dimostrato la non inferiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 4).

Lo studio ha anche valutato i livelli degli NT50 diretti contro la variante Omicron BA.4-5 di SARS-CoV-2 e i ceppi di riferimento prima della vaccinazione e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) (Tabella 5).

Tabella 4. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 e Comirnaty nel sottogruppo dello Studio 4 – soggetti con o senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Studio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56 anni**	**≥ 56 anni Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[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]
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino ≥ 56 anni**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[j])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei titoli neutralizzanti trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titolo neutralizzante al basale (scala logaritmica) e gruppo di vaccino o fascia di età come termini.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67.
f. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.
g. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
h. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.
i. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
j. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
k. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale.
l. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana) per la differenza di proporzioni. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.
n. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.

Tabella 5. Medie geometriche dei titoli anticorpali – sottogruppi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dello Studio 5 – prima e 1 mese dopo il richiamo (quarta dose) – partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – con o senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**Punto temporale di campionamento[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12-17 anni		**18-55 anni**		**≥ 56 anni**	
		n[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mese	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 mese	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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4-5 di Omicron B.1.1.529).

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

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi del vaccino a mRNA anti-COVID-19 inizialmente autorizzato oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36 621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18 242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18 379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1 616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2 214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2 222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m^2, malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 6.

Tabella 6. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 18 198 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)[e]**
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

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

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

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

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 7.

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

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 20 998 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	% di efficacia del vaccino (IC al 95%[e])
Tutti i partecipanti[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

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

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

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

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

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 8), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 8. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])	**Placebo Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%[c])**
Dopo la dose 1[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi iniziale dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (corrispondente ad una durata mediana del follow-up di > 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose) senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1 110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

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

Nell'analisi di efficacia aggiornata dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 057 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 28 casi tra i 1 030 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 86,8 e 100,0) nel periodo in cui la variante Alpha era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 30 casi tra i 1 109 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 87,5 e 100,0).

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

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

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi
Lo Studio 3 è uno studio di fase 2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi iniziali dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 9. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 9. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose Na=1 305 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)	**Placebo Na=663 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)**
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

È stata condotta un'analisi di efficacia prespecificata, guidata da ipotesi, con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Nell'analisi di efficacia dello Studio 3 condotta su bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa, si sono verificati 10 casi tra i 2 703 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 348 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'88,2% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 76,2 e 94,7) nel periodo in cui la variante Delta era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 12 casi tra i 3 018 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 511 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'85,7% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 72,4 e 93,2).

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

sierorisposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-1 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) e di quella dei giovani adulti di età compresa fra 16 e 25 anni di età era dell'1,04 (IC al 95% a due code: 0,93; 1,18). Tra i partecipanti che non presentavano evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, il 99,2% dei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e il 99,2% dei soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni presentavano siero-risposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sierorisposta tra le 2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 10.

Tabella 10. Riassunto del rapporto della media geometrica per il titolo neutralizzante al 50% e differenza nelle percentuali di soggetti con siero-risposta – confronto tra bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (Studio 3) e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) – soggetti senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – sottogruppo di *immunobridging* – Fase 2/3 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19		
		10 mcg/dose 5-11 anni N[a]=264	30 mcg/dose 16-25 anni N[a] = 253	5-11 anni/ 16-25 anni
	Punto temporale[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMT[c] (IC al 95[c])	GMR[d] (IC al 95[d])	Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo[f] neutralizzante al 50% (GMT[c])	1 mese dopo la dose 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporale[b]	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**% di differenza[i] (IC al 95[j])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[f]	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99.9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

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

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

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

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sierorisposta.

b. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
e. L'*immunobridging* basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo la dose di richiamo

È stata somministrata una dose di richiamo di Comirnaty a 401 partecipanti dello Studio 3 selezionati in modo casuale. L'efficacia di una dose di richiamo nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni è stata estrapolata dai dati relativi all'immunogenicità. La valutazione dell'immunogenicità è stata effettuata tramite misurazione dei valori di NT50 diretti contro il ceppo di riferimento di SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a prima della dose di richiamo hanno dimostrato un incremento sostanziale dei valori di GMT in soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della seconda dose e della dose di richiamo. Questa analisi è riassunta nella Tabella 11.

Tabella 11. Riassunto della media geometrica dei titoli anticorpali – NT50 – partecipanti senza evidenza di infezione – fase 2/3 – gruppo di immunogenicità – età compresa fra 5 e 11 anni – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di campionamento[a]		
Saggio	**1 mese dopo la dose di richiamo (n[b]=67) GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose 2 (n[b]=96) GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo la dose 2 GMR[d] (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.
a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (1 mese dopo la dose di richiamo meno 1 mese dopo la dose 2) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

Efficacia e immunogenicità di un ciclo primario di 3 dosi nella prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni

L'analisi di efficacia dello Studio 3 è stata condotta su tutta la popolazione combinata di soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni, sulla base dei casi confermati tra gli 873 soggetti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e i 381 soggetti nel gruppo trattato con placebo (rapporto di randomizzazione di 2:1) che avevano ricevuto tutte e tre le dosi dell'intervento in studio durante il periodo di follow-up in cieco quando la variante Omicron di SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante dominante in circolazione (data limite di raccolta dei dati: 17 giugno 2022).

I risultati sull'efficacia del vaccino in seguito alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni sono riportati nella Tabella 12.

Tabella 12. Efficacia del vaccino – prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 – periodo di follow-up in cieco – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 – fase 2/3 – età compresa fra 6 mesi e 4 anni – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (3 dosi)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 3 mcg/dose Na=873 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**Placebo Na=381 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%e)**
6 mesi-4 anni[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 anni-4 anni	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 mesi-23 mesi	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1, alla visita effettuata un mese dopo la somministrazione della dose 2 (se disponibile) e alla visita per la somministrazione della dose 3 (se disponibile), SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3), con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3, e con anamnesi negativa per COVID-19.

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.

L'efficacia del vaccino nei soggetti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultata simile a quella riscontrata nei soggetti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni, 12 casi (8 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 4 nel gruppo trattato con placebo) hanno raggiunto i criteri di COVID-19 severa (descritti nel protocollo, in base alla definizione della FDA, e modificati per la popolazione

pediatrica). Tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 23 mesi, 3 casi (2 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 1 nel gruppo trattato con placebo) hanno raggiunto i criteri di COVID-19 severa.

Le analisi di immunogenicità sono state condotte sul sottogruppo di *immunobridging*, composto da 82 soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi arruolati dallo Studio 3 e da 143 soggetti di età compresa fra 2 e 4 anni arruolati dallo Studio 3 senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della terza dose, alla data limite di raccolta dei dati del 29 aprile 2022.

I titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) di un sottogruppo di immunogenicità composto da partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 3 di età compresa fra 6 e 23 mesi e fra 2 e 4 anni, a distanza di 1 mese dal completamento del ciclo primario di 3 dosi, sono stati messi a confronto con quelli di un sottogruppo di partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, selezionati in modo casuale, di età compresa fra 16 e 25 anni, a 1 mese di distanza dal completamento del ciclo primario di 2 dosi, tramite saggio di microneutralizzazione del ceppo di riferimento (USA_WA1/2020).

Le analisi primarie di *immunobridging* hanno messo a confronto la media geometrica dei titoli anticorpali (utilizzando il rapporto della media geometrica [GMR]) e i tassi di sierorisposta (definita come un aumento di almeno 4 volte dei valori di NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto a prima della somministrazione della dose 1) nella popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità di soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 per i soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi e fra 2 e 4 anni, e fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 per i soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni. I criteri prespecificati di *immunobridging* sono risultati soddisfatti sia in termini di GMR che di differenza nei tassi di sierorisposta per entrambe le fasce di età (Tabella 13).

Tabella 13. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – sottogruppo di *immunobridging* – soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni (Studio 3) 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[e]							
Età	**N[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b]) (1 mese dopo la dose 3)**	**Età**	**N[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b]) (1 mese dopo la dose 2)**	**Età**	**GMR[c,d] (IC al 95%)**
2-4 anni	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16-25 anni	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2-4 anni/16-25 anni	1,30 (1,13; 1,50)
6-23 mesi	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16-25 anni	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6-23 mesi/16-25 anni	1,19 (1,00; 1,42)
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[e]							
Età	**N[a]**	**n[f] (%) (IC al 95%[g]) (1 mese dopo la dose 3)**	**Età**	**N[a]**	**n[f] (%) (IC al 95%[g]) (1 mese dopo la dose 2)**	**Età**	**Differenza nelle % dei tassi di sierorisposta[h] (IC al 95%[i])[j]**
2-4 anni	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16-25 anni	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2-4 anni/16-25 anni	1,2 (1,5; 4,2)
6-23 mesi	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16-25 anni	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6-23 mesi/16-25 anni	1,2 (3,4; 4,2)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di

quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa
Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica [(fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3)] di infezione pregressa da SARS-CoV-2 [(ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1, della dose 3 (Studio 3) e alla visita effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3), SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3 (Studio 3), e con NAAT [tampone nasale] negativo a ogni visita non programmata fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3)] e con anamnesi negativa per COVID-19.
Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento per i valori di GMT, e numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al basale che in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento per i tassi di sierorisposta.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (fascia di età più giovane meno fascia di età compresa fra 16 e 25 anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
d. Per ognuna delle fasce di età più giovani (2-4 anni, 6-23 mesi), l'*immunobridging* basato sul GMR è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
f. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento.
g. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
h. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (fascia di età più giovane meno fascia di età compresa fra 16 e 25 anni).
i. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
j. Per ognuna delle fasce di età più giovani (2-4 anni, 6-23 mesi), l'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza fra le proporzioni è superiore a -10,0%, a condizione che i criteri di *immunobridging* basati sul GMR siano soddisfatti.

Immunogenicità nei partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)

Lo Studio 10 è uno studio in aperto di fase 2b (n = 124) che ha arruolato partecipanti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 18 anni che erano in terapia immunomodulante, o erano stati sottoposti a trapianto di organo solido (nei 3 mesi precedenti) ed erano in terapia immunosoppressiva, o erano stati sottoposti a trapianto di midollo osseo o cellule staminali almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, e partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni in trattamento per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) o leucemia linfocitica cronica (CLL), o in emodialisi per nefropatia secondaria o terminale, o in terapia immunomodulante per malattia infiammatoria autoimmune. I partecipanti hanno ricevuto 4 dosi di Comirnaty adatte all'età (3 mcg, 10 mcg oppure 30 mcg): le prime 2 dosi a distanza di 21 giorni, la terza dose 28 giorni dopo la seconda dose, seguita da una quarta dose da 3 a 6 mesi dopo la dose 3.

L'analisi dei dati sull'immunogenicità 1 mese dopo la dose 3 (26 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 56 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 11 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) e 1 mese dopo la dose 4 (16 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 31 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 6 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) nella popolazione valutabile ai fini

dell'immunogenicità senza evidenza di infezione pregressa hanno dimostrato una risposta immunitaria indotta dal vaccino. I valori di GMT osservati sono risultati sostanzialmente più elevati 1 mese dopo la dose 3, sono aumentati ulteriormente 1 mese dopo la dose 4, e si sono mantenuti elevati 6 mesi dopo la dose 4 rispetto ai livelli osservati prima della somministrazione del vaccino in studio in tutte le fasce di età e in tutti i sottogruppi di patologia.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterolo
Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi

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

Quando conservati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C il periodo di validità è 18 mesi.
Durante il periodo di validità di 18 mesi, dopo lo scongelamento, i flaconcini (precedentemente congelati) possono essere conservati per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

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

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento
Possono essere conservati e trasportati per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 18 mesi.

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

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

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

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

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

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

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore, in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,48 mL di concentrato per dispersione iniettabile in un flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica gialla con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 3 dosi (vedere paragrafo 6.6).

Confezione da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso

Comirnaty KP.2 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica gialla** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C**

per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).

- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Diluizione

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,1 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,1 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 1,58 mL, dai quali è possibile estrarre **3 dosi** da **0,3 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,3 mL** di Comirnaty KP.2 per prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare **siringhe e/o aghi standard**.
- Ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

service@biontech.de

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

EU/1/20/1528/042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita
Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Non diluire prima dell'uso.

Tabella 1. Composizione qualitativa e quantitativa di Comirnaty LP.8.1

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Dose(i) per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Contenuto per dose**
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura grigia)	6 dosi da 0,3 mL	Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,3 mL	
Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino monodose (capsula di chiusura blu)	1 dose da 0,3 mL	Ogni dose (0,3 mL) contiene 10 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura blu)	6 dosi da 0,3 mL	

L'mRNA che codifica per LP.8.1 è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free)* dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2 (Omicron LP.8.1).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile.

Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile si presenta come una dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile si presenta come una dispersione da limpida a leggermente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty LP.8.1 dispersione per preparazione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 5 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL in soggetti di età pari o superiore a 12 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty LP.8.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età)
Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL in bambini di compresa fra 5 e 11 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty LP.8.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Soggetti severamente immunocompromessi
È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi, in accordo alle raccomandazioni nazionali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto delle altre formulazioni.

La sicurezza e l'efficacia del vaccino nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state ancora stabilite.

Anziani
Non è necessario alcun adattamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty LP.8.1 dispersione per preparazione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare (vedere paragrafo 6.6). Non diluire prima dell'uso.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

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

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

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

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

Flaconcini monodose
I flaconcini monodose di Comirnaty LP.8.1 contengono 1 dose da 0,3 mL di vaccino:
- aspirare una singola dose da 0,3 mL di Comirnaty LP.8.1;
- gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Flaconcini multidose
I flaconcini multidose di Comirnaty LP.8.1 contengono 6 dosi da 0,3 mL di vaccino. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:
- ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Siringhe preriempite
- Ogni siringa preriempita monodose di Comirnaty LP.8.1 contiene 1 dose da 0,3 mL di vaccino;
- inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare ulteriori dosi del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite
Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali.

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

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

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

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

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

Soggetti immunocompromessi
La sicurezza e l'immunogenicità sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'efficacia di Comirnaty LP.8.1 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino
Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty LP.8.1 potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile può essere

somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale stagionale.

Nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino pneumococcico coniugato (*pneumococcal conjugate vaccine*, PCV).

Nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per il virus respiratorio sinciziale (*respiratory syncytial virus*, RSV).

Nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV e un vaccino antinfluenzale ad alta dose.

Vaccini iniettabili diversi devono essere somministrati in sedi di iniezione diverse.

La somministrazione concomitante di Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty LP.8.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili.

Tuttavia, i dati provenienti da studi clinici relativi all'uso di Comirnaty in partecipanti in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Un ampio numero di dati osservazionali relativi a donne in gravidanza vaccinate durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non mostra alcun aumento degli esiti avversi in gravidanza. Sebbene i dati relativi agli esiti in gravidanza in seguito alla vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione siano al momento in numero limitato, non è stato osservato alcun aumento del rischio di aborto spontaneo. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati disponibili relativi ai vaccini contro altre varianti, Comirnaty LP.8.1 può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di Comirnaty LP.8.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica al vaccino di donne in allattamento è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty LP.8.1 può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

Comirnaty LP.8.1 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty LP.8.1 è stata estrapolata dai dati di sicurezza relativi ai vaccini Comirnaty precedenti.

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi
Nello Studio 3, un totale di 3 109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty 10 mcg inizialmente autorizzato e un totale di 1 538 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 20 maggio 2022, 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mcg e 725 placebo) bambini sono stati seguiti per almeno 4 mesi dopo la seconda dose per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (≥ 20%), mialgia, brividi e diarrea (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo
In un sottogruppo dello Studio 3, un totale di 2 408 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty 10 mcg almeno 5 mesi (intervallo: 5,3-19,4 mesi) dopo il completamento del ciclo primario. L'analisi del sottogruppo dello Studio 3 di fase 2-3 si basa sui dati raccolti fino alla data limite del 28 febbraio 2023 (follow-up mediano: 6,4 mesi).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo il completamento del ciclo primario. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni dopo la dose di richiamo sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 30%), cefalea (> 20%), mialgia, brividi, arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (> 10%).

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi del follow-up di sicurezza a lungo termine dello Studio 2, 2 260 adolescenti (1 131 trattati con Comirnaty e 1 129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1 559 adolescenti (786 trattati con Comirnaty e 773 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione della seconda dose.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 90%), stanchezza e cefalea (> 70%), mialgia e brividi (> 40%), artralgia e piressia (> 20%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato, mentre un totale di 22 021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20 519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25 651 (58,2%) partecipanti (13 031 trattati con Comirnaty e 12 620 trattati con placebo) di

età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15 111 partecipanti (7 704 trattati con Comirnaty e 7 407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10 540 partecipanti (5 327 trattati con Comirnaty e 5 213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

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

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

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo
Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 8,3 mesi (intervallo: 1,1-8,5 mesi), e 301 partecipanti sono stati seguiti per ≥ 6 mesi dalla somministrazione del richiamo alla data limite (22 novembre 2021).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia (> 30%), brividi e artralgia (> 20%).

Nello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla vaccinazione di richiamo, partecipanti di età pari o superiore a 16 anni reclutati dallo Studio 2 hanno ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty (5 081 partecipanti) o placebo (5 044 partecipanti) almeno 6 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 2,8 mesi (intervallo: 0,3-7,5 mesi) dalla somministrazione del richiamo durante il follow-up in cieco controllato verso placebo alla data limite (8 febbraio 2022). Di questi, 1 281 partecipanti (895 trattati con Comirnaty e 386 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione del richiamo di Comirnaty. Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 825 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 11,2 mesi (intervallo: 6,3-20,1 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 9,5 mesi (intervallo: 1,5-10,7 mesi), sulla base dei dati raccolti fino alla data limite (3 novembre 2022). Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo le dosi di richiamo successive
La sicurezza della dose di richiamo di Comirnaty in partecipanti di età pari o superiore a 12 anni è stata estrapolata dai dati di sicurezza ricavati da studi sulla dose di richiamo di Comirnaty in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni.

Un sottogruppo di 325 adulti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni, che avevano completato 3 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty hanno avuto un follow-up mediano di 1,4 mesi fino alla data limite di raccolta dei dati dell'11 marzo 2022. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate in questi partecipanti sono state dolore in sede di iniezione (> 70%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia e brividi (> 20%) e

artralgia (> 10%).

In un sottogruppo dello Studio 4 (fase 3), 305 adulti di età > 55 anni, che avevano completato 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,7 mesi fino alla data limite del 16 maggio 2022. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty si è dimostrato simile a quello osservato dopo la dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età superiore a 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%), mialgia e brividi (> 10%).

Dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato
Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza in 5 studi indipendenti riguardanti l'uso della dose di richiamo con Comirnaty nei soggetti che avevano completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa).

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 6 (fase 3), 113 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi) da 2,6 a 8,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%) e dolore muscolare (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)
In un sottogruppo dello Studio 5 (fase 2/3), 107 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 313 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 306 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi) da 5,4 a 16,9 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,5 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età pari o superiore a 12 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 40%), dolore muscolare (> 20%), brividi (> 10%) e dolore articolare (> 10%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia[a]
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria[b], angioedema[b])
	Non nota	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro[d]; letargia
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta[c]
	Non nota	Parestesia[d]; ipoestesia[d]
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite[d]; pericardite[d]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea[d]
	Comune	Nausea; vomito[d,j]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi; sudorazioni notturne
	Non nota	Eritema multiforme[d]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia; mialgia
	Non comune	Dolore a un arto[e]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Flusso mestruale abbondante[i]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione; stanchezza; brividi; piressia[f]; tumefazione in sede di iniezione
	Comune	Arrossamento in sede di iniezione[h]
	Non comune	Astenia; malessere; prurito in sede di iniezione
	Non nota	Tumefazione estesa dell'arto vaccinato[d]; gonfiore del viso[g]

a. Nei partecipanti di età pari o superiore a 5 anni è stata segnalata una maggiore frequenza di linfoadenopatia dopo una dose di richiamo (≤ 2,8%) rispetto alle dosi primarie (≤ 0,9%) del vaccino.
b. Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'raro'.
c. Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
d. Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
e. Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
f. È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
g. Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
h. L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni.
i. La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.
j. Il vomito è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età compresa fra 5 e 18 anni.

Popolazioni speciali

Bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty
Lo studio C4591015 (Studio 9), uno studio di fase 2/3 controllato verso placebo, ha valutato un totale di 346 partecipanti in gravidanza che avevano ricevuto Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). I bambini di prima infanzia (Comirnaty n = 167 oppure placebo n = 168) sono stati valutati fino a 6 mesi. Non sono state identificate problematiche di sicurezza attribuibili alla vaccinazione delle madri con Comirnaty.

Partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)
Nello studio C4591024 (Studio 10), un totale di 124 partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni ha ricevuto Comirnaty (vedere paragrafo 5.1).

Sicurezza della somministrazione concomitante del vaccino

Somministrazione concomitante con un vaccino antinfluenzale stagionale
Lo Studio 8, uno studio di fase 3, ha messo a confronto partecipanti di età compresa tra 18 e 64 anni che avevano ricevuto Comirnaty somministrato insieme a un vaccino antinfluenzale stagionale inattivato (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV) quadrivalente, seguito da placebo un mese dopo, e partecipanti che avevano ricevuto un vaccino antinfluenzale inattivato con placebo, seguito da solo Comirnaty un mese dopo (n = da 553 a 564 partecipanti in ciascun gruppo).

Somministrazione concomitante con un vaccino pneumococcico coniugato
Lo Studio 11 (B7471026), uno studio di fase 3, ha messo a confronto partecipanti di età pari o superiore a 65 anni che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty somministrata insieme a un vaccino pneumococcico coniugato 20-valente (*20-valent pneumococcal conjugate vaccine*, 20vPNC) (n = 187) e partecipanti che avevano ricevuto solo Comirnaty (n = 185).

Somministrazione concomitante con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV o con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV e un vaccino antinfluenzale ad alta dose
Lo Studio 12 (C5481001), uno studio di fase 1/2, ha messo a confronto partecipanti di età pari o superiore a 65 anni che avevano ricevuto Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e un vaccino per l'RSV somministrati insieme nello stesso braccio, più un vaccino antinfluenzale quadrivalente (*quadrivalent influenza vaccine*, QIV) ad alta dose (n = 158) oppure placebo (n = 157) nell'altro braccio, e partecipanti che avevano ricevuto i singoli vaccini somministrati con placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95%: 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,56 casi in più (IC al 95%: 0,37-0,74) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Un numero limitato di dati indica che il rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con Comirnaty nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sembra essere inferiore a quello osservato nella fascia di età compresa fra 12 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di dosi maggiori di quelle raccomandate di Comirnaty nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa. In generale, gli eventi avversi segnalati nei casi di sovradosaggio sono risultati simili al profilo noto delle reazioni avverse di Comirnaty.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 103 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Il 57,3% dei pazienti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una quarta dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e il 58,4% dei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una terza dose di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

La risposta immunitaria 1 mese dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli neutralizzanti specifici per Omicron BA.4/BA.5 generalmente simili ai titoli osservati nel gruppo di confronto che ha ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Inoltre, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli specifici per il ceppo di riferimento simili ai titoli misurati nel gruppo di confronto.

I risultati di immunogenicità del vaccino dopo una dose di richiamo nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3. Studio 6 – Rapporto della media geometrica e media geometrica dei titoli anticorpali – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 5-11 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	Punto temporale di campionamento[a]	Gruppo del vaccino (come da assegnazione/randomizzazione)				
		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mcg Dose 4 e 1 mese dopo la dose 4		Studio 3 Comirnaty 10 mcg Dose 3 e 1 mese dopo la dose 3		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mcg
		n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMR[d] (IC al 95%[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mese	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 mese	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 5, 105 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 297 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 286 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Il 75,2% dei partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, il 71,7% di quelli di età compresa fra 18 e 55 anni e il 61,5% di quelli di età pari o superiore a 56 anni erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti al 50% (NT50) diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 4 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a Comirnaty in termini di rapporto della media geometrica (GMR) e la sua non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta rispetto alla risposta anti-Omicron BA.4-5, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento in termini di GMR (Tabella 4).

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4/BA.5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni, rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni, che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 hanno dimostrato la non inferiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 4).

Lo studio ha anche valutato i livelli degli NT50 diretti contro la variante Omicron BA.4-5 di SARS-CoV-2 e i ceppi di riferimento prima della vaccinazione e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) (Tabella 5).

Tabella 4. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 e Comirnaty nel sottogruppo dello Studio 4 – soggetti con o senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Studio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56 anni**	**≥ 56 anni Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[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]
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino ≥ 56 anni**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[j])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei titoli neutralizzanti trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titolo neutralizzante al basale (scala logaritmica) e gruppo di vaccino o fascia di età come termini.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67.
f. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.
g. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
h. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.
i. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
j. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
k. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale.
l. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana) per la differenza di proporzioni. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.
n. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.

Tabella 5. Medie geometriche dei titoli anticorpali – sottogruppi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dello Studio 5 –prima e 1 mese dopo il richiamo (quarta dose) – partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – con o senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**Punto temporale di campionamento[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12-17 anni		**18-55 anni**		**≥ 56 anni**	
		n[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mese	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 mese	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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4-5 di Omicron B.1.1.529).

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

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi del vaccino a mRNA anti-COVID-19 inizialmente autorizzato oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36 621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18 242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18 379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1 616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2 214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2 222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m^2, malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 6.

Tabella 6. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 18 198 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)[e]**
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

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

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

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

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 7.

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

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 20 998 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	% di efficacia del vaccino (IC al 95%[e])
Tutti i partecipanti[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

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

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

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

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 8), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 8. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])	**Placebo Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%[c])**
Dopo la dose 1[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi iniziale dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (corrispondente ad una durata mediana del follow-up di > 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose) senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1 110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

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

Nell'analisi di efficacia aggiornata dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 057 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 28 casi tra i 1 030 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 86,8 e 100,0) nel periodo in cui la variante Alpha era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 30 casi tra i 1 109 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 87,5 e 100,0).

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

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

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi
Lo Studio 3 è uno studio di fase 1/2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi iniziali dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 9. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 9. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose Na=1 305 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)	**Placebo Na=663 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)**
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

È stata condotta un'analisi di efficacia prespecificata, guidata da ipotesi, con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Nell'analisi di efficacia dello Studio 3 condotta su bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa, si sono verificati 10 casi tra i 2 703 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 348 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'88,2% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 76,2 e 94,7) nel periodo in cui la variante Delta era il ceppo circolante prevalente. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 12 casi tra i 3 018 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 511 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'85,7% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 72,4 e 93,2).

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

sierorisposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-1 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) e di quella dei giovani adulti di età compresa fra 16 e 25 anni di età era dell'1,04 (IC al 95% a due code: 0,93; 1,18). Tra i partecipanti che non presentavano evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, il 99,2% dei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e il 99,2% dei soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni presentavano siero-risposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sierorisposta tra le 2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 10.

Tabella 10. Riassunto del rapporto della media geometrica per il titolo neutralizzante al 50% e differenza nelle percentuali di soggetti con siero-risposta – confronto tra bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (Studio 3) e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) – soggetti senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – sottogruppo di *immunobridging* – Fase 2/3 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19		
		10 mcg/dose 5-11 anni N[a]=264	30 mcg/dose 16-25 anni N[a] = 253	5-11 anni/ 16-25 anni
	Punto temporale[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMT[c] (IC al 95[c])	GMR[d] (IC al 95[d])	Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo[f] neutralizzante al 50% (GMT[c])	1 mese dopo la dose 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporale[b]	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**% di differenza[i] (IC al 95[j])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[f]	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99.9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

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

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

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

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sierorisposta.

b. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
e. L'*immunobridging* basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo
L'efficacia di una dose di richiamo di Comirnaty si basava sulla misurazione dei titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) (USA_WA1/2020) nello Studio 2. In questo studio, la dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 8 mesi (mediana 7 mesi) dopo la seconda dose. Nello Studio 2, le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario in soggetti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 entro 1 mese dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo hanno dimostrato la non inferiorità sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta. La sierorisposta in un partecipante era definita come il raggiungimento di un aumento ≥ 4 volte del valore di NT50 rispetto al basale (prima del ciclo primario). Queste analisi sono riassunte nella Tabella 11.

Tabella 11. Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – confronto in termini di GMT e tasso di sierorisposta fra 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo e 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario – partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la dose di richiamo* – popolazione sottoposta a somministrazione della dose di richiamo, valutabile ai fini dell'immunogenicità [±]

	n	1 mese dopo la dose di richiamo (IC al 95%)	1 mese dopo il ciclo primario (IC al 95%)	1 mese dopo la dose di richiamo - 1 mese dopo il ciclo primario (IC al 97,5%)	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT[b])	212[a]	2 466,0[b] (2 202,6; 2 760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	S[d]
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[†]	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	S[i]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacia relativa del vaccino nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo la dose di richiamo

Un'analisi ad interim di efficacia dello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla dose di richiamo condotto in circa 10 000 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni arruolati dallo Studio 2 ha valutato i casi confermati di COVID-19 raccolti da un minimo di 7 giorni dopo la vaccinazione di richiamo alla data limite di raccolta dei dati del 5 ottobre 2021, corrispondente ad un follow-up mediano di 2,5 mesi dopo il richiamo. La dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 13 mesi (mediana 11 mesi) dopo la seconda dose. L'efficacia vaccinale della dose di richiamo di Comirnaty dopo la somministrazione del ciclo primario è stata valutata rispetto al gruppo del richiamo placebo, che aveva ricevuto solo la serie primaria.

Le informazioni sull'efficacia relativa del vaccino per i partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono presentate nella Tabella 12. L'efficacia relativa del vaccino nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 è stata del 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 88,5 e 97,9%), simile a quella osservata nei partecipanti senza evidenza di infezione pregressa. I casi primari di COVID-19 osservati a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo sono stati 7 nel gruppo Comirnaty e 124 nel gruppo placebo.

Tabella 12. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo – partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose di richiamo in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Comirnaty **N[a] = 4 695** **Casi** **n1[b]** **Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo** **N[a] = 4 671** **Casi** **n1[b]** **Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia relativa del vaccino[e] (IC al 95%[f])**
Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. Efficacia relativa del vaccino del gruppo del richiamo con Comirnaty rispetto al gruppo placebo (senza richiamo).
f. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia relativa del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo la dose di richiamo

È stata somministrata una dose di richiamo di Comirnaty a 401 partecipanti dello Studio 3 selezionati in modo casuale. L'efficacia di una dose di richiamo nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni è stata estrapolata dai dati relativi all'immunogenicità. La valutazione dell'immunogenicità è stata effettuata tramite misurazione dei valori di NT50 diretti contro il ceppo di riferimento di SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a prima della dose di richiamo hanno dimostrato un incremento sostanziale dei valori di GMT in soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della seconda dose e della dose di richiamo. Questa analisi è riassunta nella Tabella 13.

Tabella 13. Riassunto della media geometrica dei titoli anticorpali – NT50 – partecipanti senza evidenza di infezione – fase 2/3 – gruppo di immunogenicità – età compresa fra 5 e 11 anni – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di campionamento[a]		
Saggio	**1 mese dopo la dose di richiamo (n[b]=67)** **GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo la dose 2** **GMR[d] (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (1 mese dopo la dose di richiamo meno 1 mese dopo la dose 2) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

Immunogenicità della dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato

L'efficacia della dose di richiamo con Comirnaty (30 mcg) nei soggetti che hanno completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa) si evince dai dati sull'immunogenicità di uno studio clinico indipendente in aperto di fase 1/2 (NCT04889209) condotto dai *National Institutes of Health* (NIH) negli Stati Uniti. In tale studio, soggetti adulti (fascia di età da 19 a 80 anni) che avevano completato la vaccinazione primaria con 2 dosi di Moderna 100 mcg (N = 51, età media 54±17), una singola dose di Janssen (N = 53, età media 48±14) o 2 dosi di Comirnaty 30 mcg (N = 50, età media 50±18) almeno 12 settimane prima dell'arruolamento e senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2, hanno ricevuto una dose di richiamo con Comirnaty (30 mcg). Il richiamo con Comirnaty ha indotto un aumento del rapporto GMR dei titoli neutralizzanti di 36, 12 e 20 volte dopo la somministrazione primaria rispettivamente delle dosi di Janssen, Moderna e Comirnaty.

Il richiamo eterologo con Comirnaty è stato inoltre valutato nello studio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), una sperimentazione multicentrica, randomizzata, controllata, di fase 2 sulla terza dose di richiamo del vaccino anti-COVID-19, nella quale sono stati randomizzati 107 partecipanti adulti (età mediana 71 anni, intervallo interquartile da 54 a 77 anni) almeno 70 giorni dopo aver ricevuto 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca. Dopo il ciclo primario con il vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca, la variazione del rapporto GMR del titolo anticorpale neutralizzante NT50 contro lo pseudovirus (wild-type) è aumentata di 21,6 volte con la dose di richiamo eterologa con Comirnaty (n = 95).

Immunogenicità nei partecipanti di età > 55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)

In un'analisi ad interim su un sottogruppo dello Studio 4 (Sottostudio E), 305 partecipanti di età > 55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 8.

Immunogenicità nei partecipanti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)
Nel Sottostudio D [un sottogruppo dello Studio 2 (fase 3) e dello Studio 4 (fase 3)], 325 partecipanti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 14.

Tabella 14. Riassunto dei dati di immunogenicità ricavati dai partecipanti al Sottostudio D (coorte 2, gruppo completo allargato) e al Sottostudio E (coorte allargata, sottogruppo di immunogenicità) dello Studio C4591031 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty 30 mcg – partecipanti senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di somministrazione/ campionamento[a]	**Sottostudio D (età compresa fra 18 e ≤ 55 anni) Comirnaty 30 mcg**		**Sottostudio E (età > 55 anni) Comirnaty 30 mcg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (IC al 95%[d])**	**N[b]**	**GMT (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mese	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 mese	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Tasso di sierorisposta 1 mese dopo la dose 4		**N[c]**	**n[e] (%) (IC al 95%[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (IC al 95%[f])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/1 mese	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/1 mese	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; IC = intervallo di confidenza; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.
Nota: il tempo mediano trascorso tra la terza dose e la quarta dose di Comirnaty 30 mcg è di 4,0 mesi per la coorte 2 del Sottostudio D e di 6,3 mesi per la coorte allargata del Sottostudio E.
Nota: gruppo completo allargato (*Full Expanded Set*) del Sottostudio D = coorte 2 escluso il gruppo sentinella; sottogruppo di immunogenicità del Sottostudio E = un campione casuale di 230 partecipanti in ciascun gruppo di vaccino, selezionato dalla coorte allargata.
Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e alla visita effettuata 1 mese dopo la vaccinazione, e con NAAT [tampone nasale] negativo alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e a ogni visita

non programmata prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) e con anamnesi negativa per COVID-19.
Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione del vaccino in studio). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
d. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
e. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
f. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

Immunogenicità nelle partecipanti in gravidanza e nei bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty

Lo Studio 9 è stato uno studio multinazionale, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 2/3 che ha arruolato partecipanti in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni a ricevere 2 dosi di Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). Le partecipanti in gravidanza hanno ricevuto la prima dose di Comirnaty a 24-34 settimane di gestazione, e la maggior parte di esse (90,2%) ha ricevuto la seconda dose da 19 a 23 giorni dopo la prima dose.

È stata condotta un'analisi descrittiva di immunogenicità nelle partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty nello Studio 9 rispetto a un sottogruppo di confronto composto da partecipanti non in gravidanza dello Studio 2, volta a valutare il rapporto dei valori di GMT (GMR) degli anticorpi neutralizzanti 1 mese dopo la dose 2. La popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità che aveva ricevuto Comirnaty nel gruppo di partecipanti in gravidanza dello Studio 9 (n = 111) e nel gruppo di partecipanti non in gravidanza dello Studio 2 (n = 114) aveva un'età mediana di 30 anni (intervallo: 18 - 44 anni) ed era composta rispettivamente per il 37,8% e per il 3,5% da partecipanti positive a SARS-CoV-2 al basale.

Tra le partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la dose 2, i valori di GMT degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 al 50% osservati 1 mese dopo la dose 2 sono risultati inferiori nelle partecipanti in gravidanza (Studio 9) quando confrontati con le partecipanti non in gravidanza (Studio 2) (il rapporto dei valori di GMT [GMR] era pari a 0,67; IC al 95%: 0,50-0,90).

Tra le partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la dose 2, i valori di GMT aggiustati secondo il modello 1 mese dopo la dose 2 sono risultati simili nelle partecipanti in gravidanza quando confrontati con le partecipanti non in gravidanza (il rapporto dei valori di GMT [GMR] aggiustato secondo il modello era pari a 0,95; IC al 95%: 0,69-1,30). I valori di GMT e GMR aggiustati in base al modello sono stati calcolati utilizzando un modello di regressione con aggiustamento per età e titoli neutralizzanti al basale.

Immunogenicità nei partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)

Lo Studio 10 è uno studio in aperto di fase 2b (n = 124) che ha arruolato partecipanti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 18 anni che erano in terapia immunomodulante, o erano stati sottoposti a trapianto di organo solido (nei 3 mesi precedenti) ed erano in terapia immunosoppressiva, o erano stati sottoposti a trapianto di midollo osseo o cellule staminali almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, e partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni in trattamento per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) o leucemia linfocitica cronica (CLL), o in emodialisi per nefropatia secondaria o terminale, o in terapia immunomodulante per malattia infiammatoria autoimmune. I partecipanti hanno ricevuto 4 dosi di Comirnaty adatte all'età (3 mcg, 10 mcg oppure 30 mcg): le prime 2 dosi a distanza di 21 giorni, la terza dose 28 giorni dopo la seconda dose, seguita da una quarta dose da 3 a 6 mesi dopo la dose 3.

L’analisi dei dati sull’immunogenicità 1 mese dopo la dose 3 (26 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 56 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 11 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) e 1 mese dopo la dose 4 (16 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 31 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 6 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) nella popolazione valutabile ai fini dell’immunogenicità senza evidenza di infezione pregressa hanno dimostrato una risposta immunitaria indotta dal vaccino. I valori di GMT osservati sono risultati sostanzialmente più elevati 1 mese dopo la dose 3, sono aumentati ulteriormente 1 mese dopo la dose 4, e si sono mantenuti elevati 6 mesi dopo la dose 4 rispetto ai livelli osservati prima della somministrazione del vaccino in studio in tutte le fasce di età e in tutti i sottogruppi di patologia.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterolo
Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Confermare le condizioni di conservazione riportate per i flaconcini congelati e i flaconcini solo refrigerati.

I flaconcini congelati riportano la stampa “Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C”.
I flaconcini solo refrigerati riportano la stampa “Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C”.

Flaconcini

Flaconcini congelati chiusi
Flaconcini monodose e multidose
Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.
Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Quando conservati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C il periodo di validità è 18 mesi.
Durante il periodo di validità di 18 mesi, dopo lo scongelamento, i flaconcini (precedentemente congelati) possono essere conservati per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

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

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

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento
Possono essere conservati e trasportati per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 18 mesi.

- Al momento di trasferire il vaccino alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere scritta sulla scatola esterna, e il vaccino dovrà essere utilizzato o gettato entro tale data di scadenza aggiornata. La data di scadenza originale deve

essere barrata.
- Se il vaccino è fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, dovrà essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. La data di scadenza riportata sulla scatola esterna deve essere stata aggiornata per rispecchiare la data di scadenza del prodotto refrigerato e la data di scadenza originale deve essere stata barrata.

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

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

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

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

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

Flaconcini solo refrigerati chiusi
Flaconcini multidose
Il vaccino sarà fornito e conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato). Quando conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C il periodo di validità è 12 mesi.

Flaconcini aperti

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di apertura escluda ogni rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

Siringhe preriempite in vetro

Il vaccino sarà fornito e conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato). Quando conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C il periodo di validità è 12 mesi.

Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini congelati

Conservare i flaconcini monodose congelati e i flaconcini multidose congelati in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Flaconcini solo refrigerati e siringhe preriempite in vetro solo refrigerate

Conservare i flaconcini solo refrigerati e le siringhe preriempite in vetro solo refrigerate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Flaconcini e siringhe preriempite

Conservare il vaccino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tabella 15. Natura e contenuto del contenitore di Comirnaty LP.8.1

Presentazione del medicinale	**Contenuto**	**Contenitore**	**Dose(i) per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Confezioni**
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Fornito in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura grigia)	6 dosi da 0,3 mL	10 flaconcini
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Fornito in una siringa preriempita monodose con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.	Siringa in vetro di tipo I	1 dose da 0,3 mL	10 siringhe preriempite
Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Fornito in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.	Flaconcino monodose (capsula di chiusura blu)	1 dose da 0,3 mL	10 flaconcini
		Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura blu)	6 dosi da 0,3 mL	10 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso

Comirnaty LP.8.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Istruzioni valide per i flaconcini monodose e multidose

- **Verificare** che il flaconcino abbia:
  - una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e bambini ≥ 12 anni), oppure
  - una **capsula di chiusura in plastica blu** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.

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

Flaconcini solo refrigerati
- I flaconcini chiusi sono conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C e può essere maneggiato in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL
- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come:
  - **capsula di chiusura grigia:** una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili;
  - **capsula di chiusura blu:** una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.

- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty LP.8.1.
- Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino multidose. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Istruzioni valide per le siringhe preriempite in vetro

- Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Tabella 16. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Comirnaty LP.8.1

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcini multidose (congelati)	EU/1/20/1528/045
	Flaconcini multidose (solo refrigerati)	EU/1/20/1528/046
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringhe preriempite in vetro	EU/1/20/1528/047
Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcini monodose	EU/1/20/1528/048
	Flaconcini multidose	EU/1/20/1528/049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020

Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose con capsula di chiusura gialla da diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (0,48 mL) contiene 3 dosi da 0,3 mL dopo la diluizione, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,3 mL) contiene 3 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).

L'mRNA che codifica per LP.8.1 è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free)* dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2 (Omicron LP.8.1).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).
Il vaccino si presenta come una dispersione da limpida a leggermente opalescente (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty LP.8.1 concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, nella prima infanzia, nei bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che non hanno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o senza storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2
Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 3 dosi. Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che hanno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o con storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2
Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose in bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 mesi e 4 anni.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty LP.8.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Soggetti severamente immunocompromessi di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi, in accordo alle raccomandazioni nazionali (vedere paragrafo 4.4).

Intercambiabilità
Il ciclo primario con Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose può essere costituito da qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale, senza tuttavia superare il numero totale di dosi previste come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori non è stata stabilita.

Popolazione pediatrica
Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto delle altre formulazioni.

La sicurezza e l'efficacia del vaccino nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi, non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la diluizione, i flaconcini con **capsula di chiusura gialla** di Comirnaty LP.8.1 contengono **3 dosi da 0,3 mL** di vaccino. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare siringhe e aghi standard. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:
- ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Nella prima infanzia, in bambini di età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, la sede di iniezione raccomandata è la parte anterolaterale della coscia. Nei soggetti di età pari o superiore a 1 anno, la sede di iniezione raccomandata è la parte anterolaterale della coscia o della regione deltoidea.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare ulteriori dosi del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite
Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali.

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

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

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

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

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

Soggetti immunocompromessi
La sicurezza e l'immunogenicità sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'efficacia di Comirnaty LP.8.1 potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino
Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty LP.8.1 potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty LP.8.1 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è destinato a soggetti di età superiore a 5 anni.

Per i dettagli per l'uso nei soggetti di età superiore a 5 anni, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto delle formulazioni corrispondenti.

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

Comirnaty LP.8.1 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty LP.8.1 è stata estrapolata dai dati di sicurezza relativi ai vaccini Comirnaty precedenti.

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi – dopo 3 dosi
In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 2 176 bambini di prima infanzia (1 458 trattati con il vaccino Comirnaty 3 mcg inizialmente autorizzato e 718 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 6 e 23 mesi. Sulla base dei dati per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alla data limite del 28 febbraio 2023, 720 bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto un ciclo primario di 3 dosi (483 Comirnaty 3 mcg e 237 placebo) sono stati seguiti per un periodo mediano di 1,7 mesi dopo la terza dose.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto qualsiasi dose del ciclo primario sono state irritabilità (> 60%), sonnolenza (> 40%), appetito ridotto (> 30%), dolorabilità in sede di iniezione (> 20%), arrossamento in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 2 e 4 anni – dopo 3 dosi
In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 3 541 bambini (2 368 trattati con Comirnaty 3 mcg e 1 173 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 2 e 4 anni. Sulla base dei dati per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alla data limite del 28 febbraio 2023, 1 268 bambini di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto un ciclo primario di 3 dosi (863 Comirnaty 3 mcg e 405 placebo) sono stati seguiti per un periodo mediano di 2,2 mesi dopo la terza dose.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto qualsiasi dose del ciclo primario sono state dolore in sede di iniezione e stanchezza (> 40%), arrossamento in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi
Nello Studio 3, un totale di 3 109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato e un totale di 1 538 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 20 maggio 2022, 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mcg e 725 placebo) bambini sono stati seguiti per almeno 4 mesi dopo la seconda dose per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (≥ 20%), mialgia, brividi e diarrea (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo
In un sottogruppo dello Studio 3, un totale di 2 408 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty 10 mcg almeno 5 mesi (intervallo: 5,3-19,4 mesi) dopo il completamento del ciclo primario. L'analisi del sottogruppo dello Studio 3 di fase 2-3 si basa sui dati raccolti fino alla data limite del 28 febbraio 2023 (follow-up mediano: 6,4 mesi).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo il completamento del ciclo primario. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni dopo la dose di richiamo sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 30%), cefalea (> 20%), mialgia, brividi, arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (> 10%).

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi del follow-up di sicurezza a lungo termine dello Studio 2, 2 260 adolescenti (1 131 trattati con Comirnaty e 1 129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1 559 adolescenti (786 trattati con Comirnaty e 773 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione della seconda dose.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 90%), stanchezza e cefalea (> 70%), mialgia e brividi (> 40%), artralgia e piressia (> 20%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty 30 mcg, mentre un totale di 22 021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20 519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25 651 (58,2%) partecipanti (13 031 trattati con Comirnaty e 12 620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15 111 partecipanti (7 704 trattati con Comirnaty e 7 407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10 540 partecipanti (5 327 trattati con Comirnaty e 5 213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

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

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

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo
Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 8,3 mesi (intervallo: 1,1-8,5 mesi), e 301 partecipanti sono stati seguiti per ≥ 6 mesi dalla somministrazione del richiamo alla data limite (22 novembre 2021).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia (> 30%), brividi e artralgia (> 20%).

Nello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla vaccinazione di richiamo, partecipanti di età pari o superiore a 16 anni reclutati dallo Studio 2 hanno ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty (5 081 partecipanti) o placebo (5 044 partecipanti) almeno 6 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 2,8 mesi (intervallo: 0,3-7,5 mesi) dalla somministrazione del richiamo durante il follow-up in cieco controllato verso placebo alla data limite (8 febbraio 2022). Di questi, 1 281 partecipanti (895 trattati con Comirnaty e 386 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione del richiamo di Comirnaty. Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 825 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 11,2 mesi (intervallo: 6,3-20,1 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 9,5 mesi (intervallo: 1,5-10,7 mesi), sulla base dei dati raccolti fino alla data limite (3 novembre 2022). Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato
Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza in 5 studi indipendenti riguardanti l'uso della dose di richiamo con Comirnaty nei soggetti che avevano completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa).

Comirnaty adattato alla variante Omicron

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In 2 gruppi dello Studio 6 (fase 3, gruppi 2 e 3), 160 partecipanti (gruppo 2: 92, gruppo 3: 68) di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) da 2,1 a 8,6 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 2, e da 3,8 a 12,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 3. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 4,4 mesi nel gruppo 2, e hanno avuto un follow-up mediano di 6,4 mesi nel gruppo 3.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi sono state irritabilità (> 30%), appetito ridotto (> 20%), sonnolenza, dolorabilità in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 2 e 4 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In 2 gruppi dello Studio 6 (fase 3, gruppi 2 e 3), 1 207 partecipanti (gruppo 2: 218, gruppo 3: 989) di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) da 2,1 a 8,6 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 2, e da 2,8 a 17,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose nel gruppo 3. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 4,6 mesi nel gruppo 2, e hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi nel gruppo 3.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 2 e 4 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 30%) e stanchezza (> 20%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un sottogruppo dello Studio 6 (fase 3), 113 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi) da 2,6 a 8,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%) e dolore muscolare (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

In un sottogruppo dello Studio 5 (fase 2/3), 107 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 313 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 306 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi) da 5,4 a 16,9 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,5 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età pari o superiore a 12 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 40%), dolore muscolare (> 20%), brividi (> 10%) e dolore articolare (> 10%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia[a]
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea[i], prurito, orticaria, angioedema[b])
	Non nota	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto[j]
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità[k]
	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea; sonnolenza[k]
	Non comune	Capogiro[d]; letargia
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta[c]
	Non nota	Parestesia[d]; ipoestesia[d]
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite[d]; pericardite[d]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea[d]
	Comune	Nausea; vomito[d,m]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi; sudorazioni notturne
	Non nota	Eritema multiforme[d]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia; mialgia
	Non comune	Dolore a un arto[e]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Flusso mestruale abbondante[l]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione; dolorabilità in sede di iniezione[k]; stanchezza; brividi; piressia[f]; tumefazione in sede di iniezione
	Comune	Arrossamento in sede di iniezione[h]
	Non comune	Astenia; malessere; prurito in sede di iniezione
	Non nota	Tumefazione estesa dell'arto vaccinato[d]; gonfiore del viso[g]

a. Nei partecipanti di età pari o superiore a 5 anni è stata segnalata una maggiore frequenza di linfoadenopatia dopo una dose di richiamo (≤ 2,8%) rispetto alle dosi primarie (≤ 0,9%) del vaccino.
b. L'angioedema è classificato nella categoria di frequenza 'raro'.
c. Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
d. Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
e. Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.

f. È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
g. Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
h. L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 11 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni.
i. L'eruzione cutanea è classificata nella categoria di frequenza 'comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
j. L'appetito ridotto è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
k. Irritabilità, dolorabilità in sede di iniezione e sonnolenza si riferiscono ai soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
l. La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.
m. Il vomito è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni.

Popolazioni speciali

Bambini di prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza – dopo 2 dosi di Comirnaty
Lo studio C4591015 (Studio 9), uno studio di fase 2/3 controllato verso placebo, ha valutato un totale di 346 partecipanti in gravidanza che avevano ricevuto Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). I bambini di prima infanzia (Comirnaty n = 167 oppure placebo n = 168) sono stati valutati fino a 6 mesi. Non sono state identificate problematiche di sicurezza attribuibili alla vaccinazione delle madri con Comirnaty.

Partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)
Nello studio C4591024 (Studio 10), un totale di 124 partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni ha ricevuto Comirnaty (vedere paragrafo 5.1).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95%: 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,56 casi in più (IC al 95%: 0,37-0,74) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Un numero limitato di dati indica che il rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con Comirnaty nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sembra essere inferiore a quello osservato nella fascia di età compresa fra 12 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di dosi maggiori di quelle raccomandate di Comirnaty nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa. In generale, gli eventi avversi segnalati nei casi di sovradosaggio sono risultati simili al profilo noto delle reazioni avverse di Comirnaty.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

Comirnaty adattato alla variante Omicron
Immunogenicità nella prima infanzia, in bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 310 partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mcg) dopo aver ricevuto in precedenza 3 dosi di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione.

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 5 anni che hanno ricevuto Comirnaty (bivalente BA.4-5) come dose di richiamo nello Studio 6, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 in termini di GMR e la non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 2).

Tabella 2. Sottostudio B, gruppo 2 – Rapporti della media geometrica e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3) – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 6 mesi-4 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Rapporti della media geometrica (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3)					
	Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) Studio 6		**Comirnaty (3 mcg) Sottogruppo dello Studio 3**		**Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) / Comirnaty (3 mcg)**
Saggio[f]	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%)[c]**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)	223	1 839,3 (1 630,5; 2 074,9)	238	941,0 (838,1; 1 058,2)	1,95 (1,65; 2,31)[d]
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - ceppo di riferimento - NT50 (titolo)	223	6 636,3 (6 017,5; 7 318,8)	238	7 305,4 (6 645,5; 8 030,7)	0,91 (0,79; 1,04)[e]

Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta (1 mese dopo la dose 4 nello Studio 6/1 mese dopo la dose 3 nello Studio 3)					
Saggio[f]	**Comirnaty (bivalente BA.4-5) (3 mcg) Studio 6**		**Comirnaty (3 mcg) Sottogruppo dello Studio 3**		**Differenza**
	N[g]	**n[h] (%) (IC al 95%[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (IC al 95%[i])**	**%[j] (IC al 95%[k])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36)[l]
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - ceppo di riferimento - NT50 (titolo)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48)[m]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; medie LS = medie dei minimi quadrati; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della prima dose del vaccino in studio). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta una misurazione post-vaccinazione ≥ 4 × LLOQ.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC a 2 code è stato effettuato elevando a potenza le medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti al basale, stato di infezione post-basale, fascia di età (solo fra ≥ 6 mesi e < 5 anni) e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate. I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dello stesso modello di regressione illustrato sopra.
d. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.

e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
g. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questi valori rappresentano i denominatori per i calcoli delle percentuali.
h. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
i. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
j. Differenza aggiustata fra le percentuali basata sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificata per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espressa come valore percentuale Comirnaty (bivalente BA.4-5) [3 mcg] – Comirnaty [3 mcg]. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
k. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espresso come valore percentuale.
l. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo (quarta dose)
In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 103 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Il 57,3% dei pazienti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una quarta dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e il 58,4% dei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una terza dose di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

La risposta immunitaria 1 mese dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli neutralizzanti specifici per Omicron BA.4/BA.5 generalmente simili ai titoli osservati nel gruppo di confronto che ha ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Inoltre, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli specifici per il ceppo di riferimento simili ai titoli misurati nel gruppo di confronto.

I risultati di immunogenicità del vaccino dopo una dose di richiamo nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3. Studio 6 – Rapporto della media geometrica e media geometrica dei titoli anticorpali – partecipanti con e senza evidenza di infezione – 5-11 anni di età – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	Punto temporale di campionamento[a]	Gruppo del vaccino (come da assegnazione/randomizzazione)				
		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mcg Dose 4 e 1 mese dopo la dose 4		Studio 3 Comirnaty 10 mcg Dose 3 e 1 mese dopo la dose 3		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mcg
		n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	n[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMR[d] (IC al 95%[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mese	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 mese	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dei risultati del saggio trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo (quarta dose)

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 5, 105 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 297 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 286 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Il 75,2% dei partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, il 71,7% di quelli di età compresa fra 18 e 55 anni e il 61,5% di quelli di età pari o superiore a 56 anni erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti al 50% (NT50) diretti contro Omicron BA.4-5 e contro il ceppo di riferimento tra i partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5, rispetto a un sottogruppo di partecipanti dello Studio 4 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty, hanno dimostrato la superiorità di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a Comirnaty in termini di rapporto della media geometrica (GMR) e la sua non inferiorità in termini di differenza nei tassi di sierorisposta rispetto alla risposta anti-Omicron BA.4-5, oltre alla non inferiorità della risposta immunitaria contro il ceppo di riferimento in termini di GMR (Tabella 4).

Le analisi dei valori di NT50 diretti contro Omicron BA.4/BA.5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni, rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni, che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 hanno dimostrato la non inferiorità della risposta anti-Omicron BA.4-5 tra i partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni rispetto ai partecipanti di età pari o superiore a 56 anni sia in termini di GMR sia di differenza nei tassi di sierorisposta (Tabella 4).

Lo studio ha anche valutato i livelli degli NT50 diretti contro la variante Omicron BA.4-5 di SARS-CoV-2 e i ceppi di riferimento prima della vaccinazione e 1 mese dopo la vaccinazione nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) (Tabella 5).

Tabella 4. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nello Studio 5 e Comirnaty nel sottogruppo dello Studio 4 – soggetti con o senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Studio 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56 anni**	**≥ 56 anni Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**n[a]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[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]
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Sottogruppo dello Studio 4 Comirnaty**		**Confronto per fasce di età**	**Confronto tra gruppi di vaccino ≥ 56 anni**
	18-55 anni		**≥ 56 anni**		**≥ 56 anni**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18-55 anni/≥ 56**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (IC al 95%[j])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**	**Differenza[k] (IC al 95%[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[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]

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

a. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS e gli IC corrispondenti sulla base dell'analisi dei titoli neutralizzanti trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titolo neutralizzante al basale (scala logaritmica) e gruppo di vaccino o fascia di età come termini.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).
e. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67.
f. La superiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 1.
g. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
h. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.
i. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
j. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
k. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale.
l. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana) per la differenza di proporzioni. Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.
m. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.
n. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -5%.

Tabella 5. Medie geometriche dei titoli anticorpali – sottogruppi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dello Studio 5 – prima e 1 mese dopo il richiamo (quarta dose) – partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – con o senza evidenza di infezione – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	**Punto temporale di campionamento[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		12-17 anni		**18-55 anni**		**≥ 56 anni**	
		n[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mese	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Ceppo di riferimento – NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 mese	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)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4-5 di Omicron B.1.1.529).

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

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi del vaccino a mRNA anti-COVID-19 inizialmente autorizzato oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36 621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18 242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18 379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1 616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2 214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2 222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbilità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m^2, malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 6.

Tabella 6. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 18 198 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)[e]**
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

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

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

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

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 7.

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

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N[a] = 20 998 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	% di efficacia del vaccino (IC al 95%[e])
Tutti i partecipanti[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

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

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

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

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

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 8), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 8. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])	**Placebo Casi n1[a] Durata della sorveglianza (n2[b])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%[c])**
Dopo la dose 1[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi iniziale dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (corrispondente ad una durata mediana del follow-up di > 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose) senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1 110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

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

Nell'analisi di efficacia aggiornata dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 057 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 28 casi tra i 1 030 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 86,8 e 100,0) nel periodo in cui la variante Alpha era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 30 casi tra i 1 109 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 87,5 e 100,0).

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

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

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi
Lo Studio 3 è uno studio di fase 2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi iniziali dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 9. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 9. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose Na=1 305 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)	**Placebo Na=663 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%)**
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

È stata condotta un'analisi di efficacia prespecificata, guidata da ipotesi, con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Nell'analisi di efficacia dello Studio 3 condotta su bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa, si sono verificati 10 casi tra i 2 703 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 348 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'88,2% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 76,2 e 94,7) nel periodo in cui la variante Delta era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 12 casi tra i 3 018 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 511 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'85,7% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 72,4 e 93,2).

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

sierorisposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-1 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) e di quella dei giovani adulti di età compresa fra 16 e 25 anni di età era dell'1,04 (IC al 95% a due code: 0,93; 1,18). Tra i partecipanti che non presentavano evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, il 99,2% dei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e il 99,2% dei soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni presentavano siero-risposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sierorisposta tra le 2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 10.

Tabella 10. Riassunto del rapporto della media geometrica per il titolo neutralizzante al 50% e differenza nelle percentuali di soggetti con siero-risposta – confronto tra bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (Studio 3) e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) – soggetti senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – sottogruppo di *immunobridging* – Fase 2/3 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19			
		10 mcg/dose 5-11 anni N[a]=264	**30 mcg/dose 16-25 anni N[a] = 253**	**5-11 anni/ 16-25 anni**	
	Punto temporale[b]	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**GMT[c] (IC al 95[c])**	**GMR[d] (IC al 95[d])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Media geometrica del titolo[f] neutralizzante al 50% (GMT[c])	1 mese dopo la dose 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporale[b]	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**n[g] (%) (IC al 95[h])**	**% di differenza[i] (IC al 95[j])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[f]	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99.9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

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

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

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

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sierorisposta.

b. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
e. L'*immunobridging* basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
f. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo la dose di richiamo

È stata somministrata una dose di richiamo di Comirnaty a 401 partecipanti dello Studio 3 selezionati in modo casuale. L'efficacia di una dose di richiamo nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni è stata estrapolata dai dati relativi all'immunogenicità. La valutazione dell'immunogenicità è stata effettuata tramite misurazione dei valori di NT50 diretti contro il ceppo di riferimento di SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a prima della dose di richiamo hanno dimostrato un incremento sostanziale dei valori di GMT in soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della seconda dose e della dose di richiamo. Questa analisi è riassunta nella Tabella 11.

Tabella 11. Riassunto della media geometrica dei titoli anticorpali – NT50 – partecipanti senza evidenza di infezione – fase 2/3 – gruppo di immunogenicità – età compresa fra 5 e 11 anni – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di campionamento[a]		
Saggio	**1 mese dopo la dose di richiamo (n[b]=67) GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose 2 (n[b]=96) GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo la dose 2 GMR[d] (IC al 95%[d])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.
a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (1 mese dopo la dose di richiamo meno 1 mese dopo la dose 2) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

Efficacia e immunogenicità di un ciclo primario di 3 dosi nella prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni

L'analisi di efficacia dello Studio 3 è stata condotta su tutta la popolazione combinata di soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni, sulla base dei casi confermati tra gli 873 soggetti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e i 381 soggetti nel gruppo trattato con placebo (rapporto di randomizzazione di 2:1) che avevano ricevuto tutte e tre le dosi dell'intervento in studio durante il periodo di follow-up in cieco quando la variante Omicron di SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante dominante in circolazione (data limite di raccolta dei dati: 17 giugno 2022).

I risultati sull'efficacia del vaccino in seguito alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni sono riportati nella Tabella 12.

Tabella 12. Efficacia del vaccino – prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 – periodo di follow-up in cieco – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 – fase 2/3 – età compresa fra 6 mesi e 4 anni – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (3 dosi)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 3 mcg/dose Na=873 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**Placebo Na=381 Casi n1b Durata della sorveglianzac (n2d)**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%e)**
6 mesi-4 anni[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 anni-4 anni	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 mesi-23 mesi	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1, alla visita effettuata un mese dopo la somministrazione della dose 2 (se disponibile) e alla visita per la somministrazione della dose 3 (se disponibile), SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3), con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3, e con anamnesi negativa per COVID-19.

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.

L'efficacia del vaccino nei soggetti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultata simile a quella riscontrata nei soggetti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni, 12 casi (8 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 4 nel gruppo trattato con placebo) hanno raggiunto i criteri di COVID-19 severa (descritti nel protocollo, in base alla definizione della FDA, e modificati per la popolazione

pediatrica). Tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 23 mesi, 3 casi (2 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 1 nel gruppo trattato con placebo) hanno raggiunto i criteri di COVID-19 severa.

Le analisi di immunogenicità sono state condotte sul sottogruppo di *immunobridging*, composto da 82 soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi arruolati dallo Studio 3 e da 143 soggetti di età compresa fra 2 e 4 anni arruolati dallo Studio 3 senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della terza dose, alla data limite di raccolta dei dati del 29 aprile 2022.

I titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) di un sottogruppo di immunogenicità composto da partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 3 di età compresa fra 6 e 23 mesi e fra 2 e 4 anni, a distanza di 1 mese dal completamento del ciclo primario di 3 dosi, sono stati messi a confronto con quelli di un sottogruppo di partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, selezionati in modo casuale, di età compresa fra 16 e 25 anni, a 1 mese di distanza dal completamento del ciclo primario di 2 dosi, tramite saggio di microneutralizzazione del ceppo di riferimento (USA_WA1/2020).

Le analisi primarie di *immunobridging* hanno messo a confronto la media geometrica dei titoli anticorpali (utilizzando il rapporto della media geometrica [GMR]) e i tassi di sierorisposta (definita come un aumento di almeno 4 volte dei valori di NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto a prima della somministrazione della dose 1) nella popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità di soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 per i soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi e fra 2 e 4 anni, e fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 per i soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni. I criteri prespecificati di *immunobridging* sono risultati soddisfatti sia in termini di GMR che di differenza nei tassi di sierorisposta per entrambe le fasce di età (Tabella 13).

Tabella 13. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale – sottogruppo di *immunobridging* – soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni (Studio 3) 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[e]							
Età	**N[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b]) (1 mese dopo la dose 3)**	**Età**	**N[a]**	**GMT[b] (IC al 95%[b]) (1 mese dopo la dose 2)**	**Età**	**GMR[c,d] (IC al 95%)**
2-4 anni	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16-25 anni	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2-4 anni/16-25 anni	1,30 (1,13; 1,50)
6-23 mesi	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16-25 anni	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6-23 mesi/16-25 anni	1,19 (1,00; 1,42)
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[e]							
Età	**N[a]**	**n[f] (%) (IC al 95%[g]) (1 mese dopo la dose 3)**	**Età**	**N[a]**	**n[f] (%) (IC al 95%[g]) (1 mese dopo la dose 2)**	**Età**	**Differenza nelle % dei tassi di sierorisposta[h] (IC al 95%[i])[j]**
2-4 anni	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16-25 anni	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2-4 anni/16-25 anni	1,2 (1,5; 4,2)
6-23 mesi	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16-25 anni	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6-23 mesi/16-25 anni	1,2 (3,4; 4,2)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di

quantificazione; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa
Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica [(fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3)] di infezione pregressa da SARS-CoV-2 [(ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1, della dose 3 (Studio 3) e alla visita effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3), SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3 (Studio 3), e con NAAT [tampone nasale] negativo a ogni visita non programmata fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3)] e con anamnesi negativa per COVID-19.
Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 × LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

a. N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento per i valori di GMT, e numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al basale che in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento per i tassi di sierorisposta.
b. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × LLOQ.
c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (fascia di età più giovane meno fascia di età compresa fra 16 e 25 anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
d. Per ognuna delle fasce di età più giovani (2-4 anni, 6-23 mesi), l'*immunobridging* basato sul GMR è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.
e. La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.
f. n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento.
g. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
h. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (fascia di età più giovane meno fascia di età compresa fra 16 e 25 anni).
i. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
j. Per ognuna delle fasce di età più giovani (2-4 anni, 6-23 mesi), l'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza fra le proporzioni è superiore a -10,0%, a condizione che i criteri di *immunobridging* basati sul GMR siano soddisfatti.

Immunogenicità nei partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)

Lo Studio 10 è uno studio in aperto di fase 2b (n = 124) che ha arruolato partecipanti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 18 anni che erano in terapia immunomodulante, o erano stati sottoposti a trapianto di organo solido (nei 3 mesi precedenti) ed erano in terapia immunosoppressiva, o erano stati sottoposti a trapianto di midollo osseo o cellule staminali almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, e partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni in trattamento per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) o leucemia linfocitica cronica (CLL), o in emodialisi per nefropatia secondaria o terminale, o in terapia immunomodulante per malattia infiammatoria autoimmune. I partecipanti hanno ricevuto 4 dosi di Comirnaty adatte all'età (3 mcg, 10 mcg oppure 30 mcg): le prime 2 dosi a distanza di 21 giorni, la terza dose 28 giorni dopo la seconda dose, seguita da una quarta dose da 3 a 6 mesi dopo la dose 3.

L'analisi dei dati sull'immunogenicità 1 mese dopo la dose 3 (26 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 56 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 11 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) e 1 mese dopo la dose 4 (16 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 31 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 6 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) nella popolazione valutabile ai fini

dell'immunogenicità senza evidenza di infezione pregressa hanno dimostrato una risposta immunitaria indotta dal vaccino. I valori di GMT osservati sono risultati sostanzialmente più elevati 1 mese dopo la dose 3, sono aumentati ulteriormente 1 mese dopo la dose 4, e si sono mantenuti elevati 6 mesi dopo la dose 4 rispetto ai livelli osservati prima della somministrazione del vaccino in studio in tutte le fasce di età e in tutti i sottogruppi di patologia.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
Colesterolo
Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi

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

Quando conservati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C il periodo di validità è 18 mesi.
Durante il periodo di validità di 18 mesi, dopo lo scongelamento, i flaconcini (precedentemente congelati) possono essere conservati per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

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

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento
Possono essere conservati e trasportati per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 18 mesi.

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

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

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

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

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

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

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore, in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,48 mL di concentrato per dispersione iniettabile in un flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica gialla con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 3 dosi (vedere paragrafo 6.6).

Confezione da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso

Comirnaty LP.8.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica gialla** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C**

per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).

- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Diluizione

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,1 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,1 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 1,58 mL, dai quali è possibile estrarre **3 dosi** da **0,3 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,3 mL** di Comirnaty LP.8.1 per prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare **siringhe e/o aghi standard**.
- Ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

service@biontech.de

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

EU/1/20/1528/050

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Germania

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Irlanda

Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
Stati Uniti

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (10 flaconcini)
ETICHETTA DELLA SCATOLA (195 flaconcini)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

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

Ogni dose contiene 30 microgrammi di raxtozinameran.

Flaconcini monodose
Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,3 mL.

Flaconcini multidose
Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

Flaconcini monodose
10 flaconcini monodose

Flaconcini multidose
10 flaconcini multidose
195 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

Flaconcini monodose
EU/1/20/1528/018

Flaconcini multidose
EU/1/20/1528/019 10 flaconcini multidose
EU/1/20/1528/020 195 flaconcini multidose

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcini monodose
1 dose

Flaconcini multidose
6 dosi da 30 mcg

6. ALTRO

Flaconcini multidose
Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (siringa preriempita in plastica)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

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

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL. Ogni dose contiene 30 microgrammi di raxtozinameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/025

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (siringa preriempita in plastica)

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

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C)

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (siringa preriempita in vetro)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

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

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL. Ogni dose contiene 30 microgrammi di raxtozinameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/027

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (siringa preriempita in vetro)

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

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C)

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

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

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,2 mL.
Ogni dose contiene 10 microgrammi di raxtozinameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/021

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 dosi da 10 mcg dopo diluizione

6. ALTRO

Ora di scadenza dispersione diluita:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

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

Ogni dose contiene 10 microgrammi di raxtozinameran.

Flaconcini monodose
Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,3 mL.

Flaconcini multidose
Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

Flaconcini monodose
10 flaconcini monodose

Flaconcini multidose
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

Flaconcini monodose
EU/1/20/1528/022

Flaconcini multidose
EU/1/20/1528/023

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcini monodose
1 dose

Flaconcini multidose
6 dosi da 10 mcg

6. ALTRO

Flaconcini multidose
Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

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

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene **10** dosi da **0,2 mL**.
Ogni dose contiene 3 microgrammi di raxtozinameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

Prima dell'uso, diluire il contenuto di ogni flaconcino con **2,2 mL** di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%).

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/024

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 dosi da **0,2 mL** dopo diluizione

6. ALTRO

Ora di scadenza dispersione diluita:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

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

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene **3** dosi da **0,3 mL**.
Ogni dose contiene 3 microgrammi di raxtozinameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/026

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 dosi da **0,3 mL** dopo diluizione

6. ALTRO

Ora di scadenza dispersione diluita:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (10 flaconcini congelati)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

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

Ogni dose contiene 30 microgrammi di bretovameran.

Flaconcini monodose
Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,3 mL.

Flaconcini multidose
Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

Flaconcini monodose
10 flaconcini monodose

Flaconcini multidose
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

Flaconcini monodose
EU/1/20/1528/028

Flaconcini multidose
EU/1/20/1528/029

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (flaconcino congelato)

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

COMIRNATY JN.1 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcini monodose
1 dose

Flaconcini multidose
6 dosi da 30 mcg

6. ALTRO

Flaconcini multidose
Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (10 flaconcini solo refrigerati)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

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

Ogni dose contiene 30 microgrammi di bretovameran.
Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/043

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (flaconcino solo refrigerato)

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

COMIRNATY JN.1 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 dosi da 30 mcg

6. ALTRO

Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (siringa preriempita in plastica)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY JN.1 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

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

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL. Ogni dose contiene 30 microgrammi di bretovameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/031

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (siringa preriempita in plastica)

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

COMIRNATY JN.1 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (siringa preriempita in vetro)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

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

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL. Ogni dose contiene 30 microgrammi di bretovameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/030

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (siringa preriempita in vetro)

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

COMIRNATY JN.1 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY JN.1 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

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

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,2 mL.
Ogni dose contiene 10 microgrammi di bretovameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/034

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY JN.1 10 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 dosi da 10 mcg dopo diluizione

6. ALTRO

Ora di scadenza dispersione diluita:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

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

Ogni dose contiene 10 microgrammi di bretovameran.

Flaconcini monodose
Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,3 mL.

Flaconcini multidose
Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

Flaconcini monodose
10 flaconcini monodose

Flaconcini multidose
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

Flaconcini monodose
EU/1/20/1528/032

Flaconcini multidose
EU/1/20/1528/033

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY JN.1 10 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcini monodose
1 dose

Flaconcini multidose
6 dosi da 10 mcg

6. ALTRO

Flaconcini multidose
Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

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

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene **10** dosi da **0,2 mL**.
Ogni dose contiene 3 microgrammi di bretovameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

Prima dell'uso, diluire il contenuto di ogni flaconcino con **2,2 mL** di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%).

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/036

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY JN.1 3 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 dosi da **0,2 mL** dopo diluizione

6. ALTRO

Ora di scadenza dispersione diluita:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

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

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene **3** dosi da **0,3 mL**.
Ogni dose contiene 3 microgrammi di bretovameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/035

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY JN.1 3 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 dosi da **0,3 mL** dopo diluizione

6. ALTRO

Ora di scadenza dispersione diluita:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (10 flaconcini congelati)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran

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

Ogni dose contiene 30 microgrammi di cemivameran.

Flaconcini monodose
Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,3 mL.

Flaconcini multidose
Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

Flaconcini monodose
10 flaconcini monodose

Flaconcini multidose
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

Flaconcini monodose
EU/1/20/1528/037

Flaconcini multidose
EU/1/20/1528/038

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (flaconcino congelato)

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

COMIRNATY KP.2 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcini monodose
1 dose

Flaconcini multidose
6 dosi da 30 mcg

6. ALTRO

Flaconcini multidose
Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (10 flaconcini solo refrigerati)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran

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

Ogni dose contiene 30 microgrammi di cemivameran.
Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la prima perforazione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/044

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (flaconcino solo refrigerato)

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

COMIRNATY KP.2 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 dosi da 30 mcg

6. ALTRO

Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (siringa preriempita in vetro)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran

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

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL. Ogni dose contiene 30 microgrammi di cemivameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/039

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (siringa preriempita in vetro)

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

COMIRNATY KP.2 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran

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

Ogni dose contiene 10 microgrammi di cemivameran.

Flaconcini monodose
Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,3 mL.

Flaconcini multidose
Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

Flaconcini monodose
10 flaconcini monodose

Flaconcini multidose
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.



Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

Flaconcini monodose
EU/1/20/1528/040

Flaconcini multidose
EU/1/20/1528/041

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY KP.2 10 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcini monodose
1 dose

Flaconcini multidose
6 dosi da 10 mcg

6. ALTRO

Flaconcini multidose
Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran

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

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene **3** dosi da **0,3 mL**.
Ogni dose contiene 3 microgrammi di cemivameran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

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

EU/1/20/1528/042

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

COMIRNATY KP.2 3 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 dosi **da 0,3 mL** dopo diluizione

6. ALTRO

Ora di scadenza dispersione diluita:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (10 flaconcini congelati)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19

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

Ogni dose contiene 30 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1.

Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la prima perforazione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1528/045

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (flaconcino congelato)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY LP.8.1 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 dosi da 30 mcg

6. ALTRO

Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (10 flaconcini solo refrigerati)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose contiene 30 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1.
Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterolo, trometamolo, trometamolo cloridrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la prima perforazione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1528/046

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (flaconcino solo refrigerato)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY LP.8.1 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 dosi da 30 mcg

6. ALTRO

Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (siringa preriempita in vetro)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita
adulti e adolescenti dai 12 anni di età
vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL. Ogni dose contiene 30 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterolo, trometamolo, trometamolo cloridrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1528/047

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA (siringa preriempita in vetro)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY LP.8.1 30 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose contiene 10 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1.

Flaconcini monodose
Ogni flaconcino contiene 1 dose da 0,3 mL.

Flaconcini multidose
Ogni flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterolo, trometamolo, trometamolo cloridrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

Flaconcini monodose
10 flaconcini monodose

Flaconcini multidose
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Non diluire prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansionare per maggiori informazioni.

www.comirnatyglobal.com

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C)
Data di scadenza a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C: ……..
(Massimo 10 settimane. Barrare la precedente data di scadenza)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Flaconcini multidose
Dopo la prima perforazione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flaconcini monodose
EU/1/20/1528/048

Flaconcini multidose
EU/1/20/1528/049

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY LP.8.1 10 mcg iniettabile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non diluire

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcini monodose
1 dose

Flaconcini multidose
6 dosi da 10 mcg

6. ALTRO

Flaconcini multidose
Ora di scadenza:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMIRNATY LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la diluizione, ogni flaconcino contiene **3** dosi da **0,3 mL**.
Ogni dose contiene 3 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, colesterolo, trometamolo, trometamolo cloridrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per dispersione iniettabile
10 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Scansionare per maggiori informazioni.
www.comirnatyglobal.com

Prima dell'uso, diluire il contenuto di ogni flaconcino con **1,1 mL** di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. (a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C)
Data di scadenza a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C: ……..
(Massimo 10 settimane. Barrare la precedente data di scadenza)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Dopo la ricezione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non ricongelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1528/050

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

COMIRNATY LP.8.1 3 mcg concentrato sterile
vaccino a mRNA anti-COVID-19
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 dosi **da 0,3 mL** dopo diluizione

6. ALTRO

Ora di scadenza dispersione diluita:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve

Comirnaty Omicron XBB.1.5 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty Omicron XBB.1.5 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o

un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty Omicron XBB.1.5 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito (‘molto comune’ nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione (‘molto comune’ nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcini monodose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini monodose di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini multidose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato raxtozinameran.
  - Un flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di raxtozinameran.
  - Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di raxtozinameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio

– acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty Omicron XBB.1.5 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in:

- un flaconcino monodose da 1 dose in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio, oppure;
- un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini monodose.
Confezioni da 10 o 195 flaconcini multidose.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty Omicron XBB.1.5 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e bambini anni ≥ 12 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
    - Flaconcini monodose: possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini monodose.

- Flaconcini multidose: possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini multidose.

- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
    - Aspirare 0,3 mL di Comirnaty Omicron XBB.1.5.
    - Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
    - Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
    - Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
    - Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita (in plastica)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve

Comirnaty Omicron XBB.1.5 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty Omicron XBB.1.5 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty Omicron XBB.1.5 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito (‘molto comune’ nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione (‘molto comune’ nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Siringhe preriempite in plastica congelate: devono essere scongelate prima dell'uso. È possibile scongelare una confezione da 10 siringhe preriempite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Possono essere necessarie 2 ore per lo scongelamento. Prima dell'uso, assicurarsi che le siringhe preriempite siano completamente scongelate.

In alternativa, è possibile scongelare una scatola da 10 siringhe preriempite per 60 minuti a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C).

Se una singola siringa preriempita viene scongelata fuori dalla scatola a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C), la siringa preriempita deve essere utilizzata immediatamente.

Siringhe preriempite in plastica (precedentemente congelate), dopo lo scongelamento: una volta estratte dal congelatore, le siringhe preriempite possono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Al momento di trasferire le siringhe preriempite alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola. Se le siringhe sono fornite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, verificare che la data di scadenza sia stata aggiornata. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, le siringhe preriempite scongelate possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato raxtozinameran.
  - Una siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL, contenente 30 microgrammi di raxtozinameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty Omicron XBB.1.5 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in una siringa preriempita (siringa in plastica di copolimero di olefina ciclica a catena lunga da 1 mL) con

tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.

Confezione da 10 siringhe preriempite:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty Omicron XBB.1.5 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Istruzioni valide per le siringhe preriempite

Siringhe preriempite in plastica
- Le siringhe preriempite in plastica congelate devono essere completamente scongelate prima dell'uso.
  - È possibile scongelare una confezione da 10 siringhe preriempite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Possono essere necessarie 2 ore per lo scongelamento.
  - In alternativa, è possibile scongelare una scatola da 10 siringhe preriempite per 60 minuti a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C).
- Se una singola siringa preriempita viene scongelata fuori dalla scatola a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C), questa deve essere utilizzata immediatamente.
- Al momento di trasferire le siringhe preriempite alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola. Se le siringhe sono fornite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, verificare che la data di scadenza sia stata aggiornata.
- Dopo lo scongelamento, le siringhe preriempite (precedentemente congelate) possono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

- Prima dell’uso, le siringhe preriempite scongelate possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all’iniezione intramuscolare, e somministrare l’intero volume.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita (in vetro)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve

Comirnaty Omicron XBB.1.5 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty Omicron XBB.1.5 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty Omicron XBB.1.5 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito (‘molto comune’ nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione (‘molto comune’ nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”.

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato).

Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato raxtozinameran.
  - Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di raxtozinameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty Omicron XBB.1.5 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in una siringa preriempita (siringa in vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.

Confezione da 10 siringhe preriempite

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty Omicron XBB.1.5 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Istruzioni valide per le siringhe preriempite

Siringhe preriempite in vetro
- Prima dell'uso, le siringhe preriempite in vetro possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve

Comirnaty Omicron XBB.1.5 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato ai bambini di età compresa tra 5 e 11 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty Omicron XBB.1.5 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l'efficacia di Comirnaty Omicron XBB.1.5 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza informi il pediatra, l'infermiere o il farmacista prima che la bambina riceva questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non

hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o di intraprendere attività come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 viene somministrato dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,2 mL nella parte superiore del braccio del bambino.

Il bambino riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se il bambino è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 5 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto

- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 4 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty Omicron XBB.1.5
- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato raxtozinameran. Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 10 dosi da 0,2 mL, ciascuna contenente 10 microgrammi di raxtozinameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty Omicron XBB.1.5 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 10 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica arancione con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty Omicron XBB.1.5 per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da 0,2 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica arancione** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 4 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Diluizione

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,3 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,2 mL
- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre 10 dosi da 0,2 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,2 mL di Comirnaty Omicron XBB.1.5 per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.
- Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve

Comirnaty Omicron XBB.1.5 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato ai bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty Omicron XBB.1.5 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l'efficacia di Comirnaty Omicron XBB.1.5 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza informi il pediatra, l'infermiere o il farmacista prima che la bambina riceva questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non

hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty Omicron XBB.1.5 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o intraprendere attività, come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio del bambino.

Il bambino riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se il bambino è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 5 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto

- capogiro
- sudorazione eccessiva
- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcini monodose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini monodose di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini multidose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty Omicron XBB.1.5

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato raxtozinameran.
  - Un flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,3 mL, contenente 10 microgrammi di raxtozinameran per dose.
  - Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, contenenti 10 microgrammi di raxtozinameran per dose.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty Omicron XBB.1.5 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) da limpida a leggermente opalescente, fornita in:

- un flaconcino monodose da 1 dose in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio; oppure
- un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini monodose.
Confezione da 10 flaconcini multidose.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty Omicron XBB.1.5 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica blu** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
  - Flaconcini monodose: possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini monodose.
  - Flaconcini multidose: possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini multidose.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
    - Aspirare 0,3 mL di Comirnaty Omicron XBB.1.5 per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.
    - Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
    - Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
    - Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
    - Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve

Comirnaty Omicron XBB.1.5 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato ai bambini di prima infanzia di età compresa tra 6 mesi e 4 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty Omicron XBB.1.5 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è destinato alle persone di età superiore a 5 anni.

Per i dettagli per l’uso nelle persone di età superiore a 5 anni, fare riferimento al foglio illustrativo delle formulazioni corrispondenti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o di intraprendere attività come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5

Se il bambino ha un'età età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, riceverà Comirnaty Omicron XBB.1.5 con **capsula di chiusura marrone** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,2 mL** nella coscia. Nella prima infanzia o se il bambino ha un'età pari o superiore a 1 anno, riceverà Comirnaty Omicron XBB.1.5 con **capsula di chiusura marrone** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,2 mL** nella coscia o nella parte superiore del braccio.

Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha avuto un'infezione da COVID-19 in passato, riceverà un massimo di 3 iniezioni (il numero totale di dosi previste come ciclo primario). È raccomandabile che riceva la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha avuto COVID-19, riceverà 1 iniezione. Se il bambino è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID, non deve ricevere una dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Intercambiabilità
Il bambino potrebbe ricevere qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale. Il bambino non deve ricevere un numero di dosi superiore al totale previsto come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- irritabilità (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- nel sito di iniezione: dolore/dolorabilità, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- sonnolenza (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 6mesi e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea (‘comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni) o prurito
- appetito ridotto (‘molto comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty Omicron XBB.1.5
- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato raxtozinameran. Dopo la diluizione, il flaconcino con **capsula di chiusura marrone** contiene **10 dosi da 0,2 mL**, ciascuna contenente 3 microgrammi di raxtozinameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty Omicron XBB.1.5 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da **10 dosi** in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e **capsula di chiusura rimovibile in plastica marrone** con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12

55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha una storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2, somministrare Comirnaty Omicron XBB.1.5 con **capsula di chiusura marrone** per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di massimo 3 dosi (il numero totale di dosi previste come ciclo primario); la seconda dose deve essere somministrata 3 settimane dopo la prima dose, mentre la terza dose deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha una storia di infezione pregressa da SARS-COV-2, somministrare Comirnaty Omicron XBB.1.5 con **capsula di chiusura marrone** per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da **0,2 mL**. Se il soggetto è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, la dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrata a distanza di almeno 3 mesi dalla dose più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica marrone** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Diluizione di un flaconcino con capsula di chiusura marrone

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **2,2 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 2,2 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,2 mL utilizzando un flaconcino con capsula di chiusura marrone

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre **10 dosi da 0,2 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,2 mL** di Comirnaty Omicron XBB.1.5 per prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni.
- Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere **0,2 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,2 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
raxtozinameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty Omicron XBB.1.5 e a cosa serve

Comirnaty Omicron XBB.1.5 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato ai bambini di prima infanzia di età compresa tra 6 mesi e 4 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty Omicron XBB.1.5 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty Omicron XBB.1.5
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è destinato alle persone di età superiore a 5 anni.

Per i dettagli per l’uso nelle persone di età superiore a 5 anni, fare riferimento al foglio illustrativo delle formulazioni corrispondenti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o di intraprendere attività come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty Omicron XBB.1.5

Se il bambino ha un'età età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, riceverà Comirnaty Omicron XBB.1.5 con **capsula di chiusura gialla** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,3 mL** nella coscia. Nella prima infanzia o se il bambino ha un'età pari o superiore a 1 anno, riceverà Comirnaty Omicron XBB.1.5 con **capsula di chiusura gialla** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,3 mL** nella coscia o nella parte superiore del braccio.

Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha avuto un'infezione da COVID-19 in passato, riceverà un massimo di 3 iniezioni (il numero totale di dosi previste come ciclo primario). È raccomandabile che riceva la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha avuto COVID-19, riceverà 1 iniezione. Se il bambino è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID, non deve ricevere una dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Intercambiabilità
Il bambino potrebbe ricevere qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale. Il bambino non deve ricevere un numero di dosi superiore al totale previsto come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty Omicron XBB.1.5, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty Omicron XBB.1.5 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- irritabilità (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- nel sito di iniezione: dolore/dolorabilità, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- sonnolenza (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 6mesi e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea (‘comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni) o prurito
- appetito ridotto (‘molto comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty Omicron XBB.1.5

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty Omicron XBB.1.5
- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato raxtozinameran. Dopo la diluizione, il flaconcino con **capsula di chiusura gialla** contiene **3 dosi da 0,3 mL**, ciascuna contenente 3 microgrammi di raxtozinameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty Omicron XBB.1.5 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) da limpida a leggermente opalescente, fornita in un flaconcino multidose da **3 dosi** in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e **capsula di chiusura rimovibile in plastica gialla** con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12

55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha una storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2, somministrare Comirnaty Omicron XBB.1.5 con **capsula di chiusura gialla** per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di massimo 3 dosi (il numero totale di dosi previste come ciclo primario); la seconda dose deve essere somministrata 3 settimane dopo la prima dose, mentre la terza dose deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha una storia di infezione pregressa da SARS-COV-2, somministrare Comirnaty Omicron XBB.1.5 con **capsula di chiusura gialla** per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da **0,3 mL**. Se il soggetto è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, la dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere somministrata a distanza di almeno 3 mesi dalla dose più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty Omicron XBB.1.5 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica gialla** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Diluizione di un flaconcino con capsula di chiusura gialla

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,1 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,1 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL utilizzando un flaconcino con capsula di chiusura gialla

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 1,58 mL, dai quali è possibile estrarre **3 dosi da 0,3 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,3 mL** di Comirnaty Omicron XBB.1.5 per prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare **siringhe e/o aghi standard**.
- Ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini congelati)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty JN.1
3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve

Comirnaty JN.1 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty JN.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o

un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty JN.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty JN.1
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l’infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty JN.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty JN.1 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty JN.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty JN.1, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty JN.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcini monodose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini monodose di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini multidose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty JN.1

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato bretovameran.
  - Un flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di bretovameran.
  - Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di bretovameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty JN.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in:

- un flaconcino monodose da 1 dose in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio, oppure;
- un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini monodose.
Confezione da 10 flaconcini multidose.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty JN.1 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty JN.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso dei flaconcini congelati
Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e bambini anni ≥ 12 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
  - Flaconcini monodose: possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini monodose.
  - Flaconcini multidose: possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini multidose.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).

- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL
- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
    - Aspirare 0,3 mL di Comirnaty JN.1.
    - Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
    - Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
    - Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
    - Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini solo refrigerati)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty JN.1
3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve

Comirnaty JN.1 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty JN.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o

un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty JN.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty JN.1
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l’infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty JN.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty JN.1 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty JN.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty JN.1, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty JN.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.".

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C e possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty JN.1
- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato bretovameran. Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di bretovameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty JN.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini multidose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty JN.1 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty JN.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso dei flaconcini solo refrigerati
Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e bambini anni ≥ 12 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- I flaconcini chiusi sono **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C e può essere maneggiato in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty JN.1. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita (in plastica)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty JN.1
3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve

Comirnaty JN.1è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty JN.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la

vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l'efficacia di Comirnaty JN.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty JN.1
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l'RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty JN.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty JN.1 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty JN.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty JN.1, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty JN.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Siringhe preriempite in plastica congelate: devono essere scongelate prima dell'uso. È possibile scongelare una confezione da 10 siringhe preriempite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Possono essere necessarie 2 ore per lo scongelamento. Prima dell'uso, assicurarsi che le siringhe preriempite siano completamente scongelate.

In alternativa, è possibile scongelare una scatola da 10 siringhe preriempite per 60 minuti a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C).

Se una singola siringa preriempita viene scongelata fuori dalla scatola a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C), la siringa preriempita deve essere utilizzata immediatamente.

Siringhe preriempite in plastica (precedentemente congelate), dopo lo scongelamento: una volta estratte dal congelatore, le siringhe preriempite possono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Al momento di trasferire le siringhe preriempite alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola. Se le siringhe sono fornite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, verificare che la data di scadenza sia stata aggiornata. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, le siringhe preriempite scongelate possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty JN.1

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato bretovameran.
  - Una siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL, contenente 30 microgrammi di bretovameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty JN.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in una siringa preriempita (siringa in plastica di copolimero di olefina ciclica a catena lunga da 1 mL) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.

Confezione da 10 siringhe preriempite:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty JN.1 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty JN.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Istruzioni valide per le siringhe preriempite

Siringhe preriempite in plastica
- Le siringhe preriempite in plastica congelate devono essere completamente scongelate prima dell'uso.
  - È possibile scongelare una confezione da 10 siringhe preriempite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Possono essere necessarie 2 ore per lo scongelamento.
  - In alternativa, è possibile scongelare una scatola da 10 siringhe preriempite per 60 minuti a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C).
- Se una singola siringa preriempita viene scongelata fuori dalla scatola a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C), questa deve essere utilizzata immediatamente.
- Al momento di trasferire le siringhe preriempite alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola. Se le siringhe sono fornite a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, verificare che la data di scadenza sia stata aggiornata.
- Dopo lo scongelamento, le siringhe preriempite (precedentemente congelate) possono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.
- Prima dell'uso, le siringhe preriempite scongelate possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita (in vetro)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty JN.1
3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve

Comirnaty JN.1è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty JN.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o

un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty JN.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty JN.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty JN.1
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty JN.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l’infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty JN.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty JN.1 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty JN.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty JN.1, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty JN.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.".

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato).

Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty JN.1

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato bretovameran.
  - Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di bretovameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty JN.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in una siringa preriempita (siringa in vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.

Confezione da 10 siringhe preriempite

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty JN.1 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty JN.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Istruzioni valide per le siringhe preriempite

Siringhe preriempite in vetro
- Prima dell'uso, le siringhe preriempite in vetro possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty JN.1
3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve

Comirnaty JN.1è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato ai bambini di età compresa tra 5 e 11 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty JN.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l'efficacia di Comirnaty JN.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty JN.1
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza informi il pediatra, l'infermiere o il farmacista prima che la bambina riceva questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty JN.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno

mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty JN.1 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o di intraprendere attività come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 viene somministrato dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,2 mL nella parte superiore del braccio del bambino.

Il bambino riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se il bambino è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty JN.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty JN.1, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 5 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty JN.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 4 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).

Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty JN.1
- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato bretovameran. Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 10 dosi da 0,2 mL, ciascuna contenente 10 microgrammi di bretovameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty JN.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 10 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica arancione con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty JN.1 per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da 0,2 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty JN.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica arancione** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 4 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Diluizione

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,3 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,2 mL

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre 10 dosi da 0,2 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,2 mL di Comirnaty JN.1 per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.
- Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty JN.1
3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve

Comirnaty JN.1 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato ai bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty JN.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l'efficacia di Comirnaty JN.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty JN.1
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza informi il pediatra, l'infermiere o il farmacista prima che la bambina riceva questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty JN.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty JN.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty JN.1 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o intraprendere attività, come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio del bambino.

Il bambino riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se il bambino è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty JN.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty JN.1, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 5 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva
- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty JN.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcini monodose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini monodose di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini multidose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty JN.1
- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato bretovameran.
  - Un flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,3 mL, contenente 10 microgrammi di bretovameran per dose.
  - Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, contenenti 10 microgrammi di bretovameran per dose.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty JN.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) da limpida a leggermente opalescente, fornita in:
- un flaconcino monodose da 1 dose in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio; oppure
- un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini monodose.
Confezione da 10 flaconcini multidose.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12

55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty JN.1 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty JN.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica blu** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty JN.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
  - Flaconcini monodose: possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini monodose.
  - Flaconcini multidose: possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini multidose.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
    - Aspirare 0,3 mL di Comirnaty JN.1 per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.
    - Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
    - Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
    - Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
    - Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty JN.1
3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve

Comirnaty JN.1 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato ai bambini di prima infanzia di età compresa tra 6 mesi e 4 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty JN.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty JN.1
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è destinato alle persone di età superiore a 5 anni.

Per i dettagli per l’uso nelle persone di età superiore a 5 anni, fare riferimento al foglio illustrativo delle formulazioni corrispondenti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o di intraprendere attività come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1

Se il bambino ha un'età età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, riceverà Comirnaty JN.1 con **capsula di chiusura marrone** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,2 mL** nella coscia. Nella prima infanzia o se il bambino ha un'età pari o superiore a 1 anno, riceverà Comirnaty JN.1 con **capsula di chiusura marrone** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,2 mL** nella coscia o nella parte superiore del braccio.

Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha avuto un'infezione da COVID-19 in passato, riceverà un massimo di 3 iniezioni (il numero totale di dosi previste come ciclo primario). È raccomandabile che riceva la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha avuto COVID-19, riceverà 1 iniezione. Se il bambino è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID, non deve ricevere una dose di Comirnaty JN.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1.

Intercambiabilità
Il bambino potrebbe ricevere qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale. Il bambino non deve ricevere un numero di dosi superiore al totale previsto come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty JN.1, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- irritabilità (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- nel sito di iniezione: dolore/dolorabilità, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- sonnolenza (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 6mesi e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea (‘comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni) o prurito
- appetito ridotto (‘molto comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty JN.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty JN.1
- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato bretovameran. Dopo la diluizione, il flaconcino con **capsula di chiusura marrone** contiene **10 dosi da 0,2 mL**, ciascuna contenente 3 microgrammi di bretovameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty JN.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da **10 dosi** in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e **capsula di chiusura rimovibile in plastica marrone** con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12

55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha una storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2, somministrare Comirnaty JN.1 con **capsula di chiusura marrone** per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di massimo 3 dosi (il numero totale di dosi previste come ciclo primario); la seconda dose deve essere somministrata 3 settimane dopo la prima dose, mentre la terza dose deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha una storia di infezione pregressa da SARS-COV-2, somministrare Comirnaty JN.1 con **capsula di chiusura marrone** per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da **0,2 mL**. Se il soggetto è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, la dose di Comirnaty JN.1 deve essere somministrata a distanza di almeno 3 mesi dalla dose più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica marrone** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Diluizione di un flaconcino con capsula di chiusura marrone

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **2,2 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 2,2 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,2 mL utilizzando un flaconcino con capsula di chiusura marrone

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre **10 dosi da 0,2 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,2 mL** di Comirnaty JN.1 per prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni.
- Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere **0,2 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,2 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
bretovameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty JN.1
3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty JN.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty JN.1 e a cosa serve

Comirnaty JN.1 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato ai bambini di prima infanzia di età compresa tra 6 mesi e 4 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty JN.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty JN.1
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è destinato alle persone di età superiore a 5 anni.

Per i dettagli per l’uso nelle persone di età superiore a 5 anni, fare riferimento al foglio illustrativo delle formulazioni corrispondenti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o di intraprendere attività come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty JN.1

Se il bambino ha un'età età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, riceverà Comirnaty JN.1 con **capsula di chiusura gialla** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,3 mL** nella coscia. Nella prima infanzia o se il bambino ha un'età pari o superiore a 1 anno, riceverà Comirnaty JN.1 con **capsula di chiusura gialla** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,3 mL** nella coscia o nella parte superiore del braccio.

Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha avuto un'infezione da COVID-19 in passato, riceverà un massimo di 3 iniezioni (il numero totale di dosi previste come ciclo primario). È raccomandabile che riceva la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha avuto COVID-19, riceverà 1 iniezione. Se il bambino è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID, non deve ricevere una dose di Comirnaty JN.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty JN.1.

Intercambiabilità
Il bambino potrebbe ricevere qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale. Il bambino non deve ricevere un numero di dosi superiore al totale previsto come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty JN.1, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty JN.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- irritabilità (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- nel sito di iniezione: dolore/dolorabilità, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- sonnolenza (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 6mesi e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea (‘comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni) o prurito
- appetito ridotto (‘molto comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty JN.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty JN.1

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato bretovameran. Dopo la diluizione, il flaconcino con **capsula di chiusura gialla** contiene **3 dosi da 0,3 mL**, ciascuna contenente 3 microgrammi di bretovameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty JN.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) da limpida a leggermente opalescente, fornita in un flaconcino multidose da **3 dosi** in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e **capsula di chiusura rimovibile in plastica gialla** con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12

55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha una storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2, somministrare Comirnaty JN.1 con **capsula di chiusura gialla** per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di massimo 3 dosi (il numero totale di dosi previste come ciclo primario); la seconda dose deve essere somministrata 3 settimane dopo la prima dose, mentre la terza dose deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha una storia di infezione pregressa da SARS-COV-2, somministrare Comirnaty JN.1 con **capsula di chiusura gialla** per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da **0,3 mL**. Se il soggetto è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, la dose di Comirnaty JN.1 deve essere somministrata a distanza di almeno 3 mesi dalla dose più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty JN.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica gialla** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty JN.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Diluizione di un flaconcino con capsula di chiusura gialla

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,1 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,1 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL utilizzando un flaconcino con capsula di chiusura gialla

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 1,58 mL, dai quali è possibile estrarre **3 dosi da 0,3 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,3 mL** di Comirnaty JN.1 per prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare **siringhe e/o aghi standard**.
- Ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini congelati)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty KP.2 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty KP.2
3. Come viene somministrato Comirnaty KP.2
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty KP.2
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty KP.2 e a cosa serve

Comirnaty KP.2 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty KP.2 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o

un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty KP.2 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty KP.2 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty KP.2. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty KP.2
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l’infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty KP.2 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty KP.2 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty KP.2 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty KP.2 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty KP.2 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty KP.2.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty KP.2, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty KP.2 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty KP.2

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcini monodose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini monodose di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini multidose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty KP.2

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato cemivameran.
  - Un flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di cemivameran.
  - Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di cemivameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty KP.2 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in:

- un flaconcino monodose da 1 dose in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio, oppure;
- un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini monodose.
Confezione da 10 flaconcini multidose.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty KP.2 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty KP.2 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso dei flaconcini congelati
Comirnaty KP.2 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e bambini anni ≥ 12 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
  - Flaconcini monodose: possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini monodose.
  - Flaconcini multidose: possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini multidose.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).

- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL
- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
    - Aspirare 0,3 mL di Comirnaty KP.2.
    - Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
    - Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
    - Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
    - Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini solo refrigerati)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty KP.2 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty KP.2
3. Come viene somministrato Comirnaty KP.2
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty KP.2
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty KP.2 e a cosa serve

Comirnaty KP.2 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty KP.2 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o

un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty KP.2 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty KP.2 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty KP.2. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty KP.2
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l’infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty KP.2 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty KP.2 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty KP.2 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty KP.2 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty KP.2 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty KP.2.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty KP.2, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty KP.2 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty KP.2

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.".

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C e possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty KP.2
- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato cemivameran. Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di cemivameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty KP.2 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini multidose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty KP.2 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty KP.2 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso dei flaconcini solo refrigerati
Comirnaty KP.2 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e bambini anni ≥ 12 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- I flaconcini chiusi sono **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C e può essere maneggiato in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty KP.2. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita (in vetro)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty KP.2 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty KP.2
3. Come viene somministrato Comirnaty KP.2
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty KP.2
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty KP.2 e a cosa serve

Comirnaty KP.2è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty KP.2 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o

un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty KP.2 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty KP.2 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty KP.2. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty KP.2 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty KP.2
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty KP.2 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l’infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty KP.2 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty KP.2 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty KP.2 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty KP.2 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty KP.2 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty KP.2.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty KP.2, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty KP.2 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)

- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty KP.2

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.".

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato).

Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty KP.2

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato cemivameran.
  - Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di cemivameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty KP.2 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in una siringa preriempita (siringa in vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.

Confezione da 10 siringhe preriempite

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty KP.2 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty KP.2 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty KP.2 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Istruzioni valide per le siringhe preriempite

Siringhe preriempite in vetro
- Prima dell'uso, le siringhe preriempite in vetro possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty KP.2 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty KP.2
3. Come viene somministrato Comirnaty KP.2
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty KP.2
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty KP.2 e a cosa serve

Comirnaty KP.2 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato ai bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty KP.2 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty KP.2 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l'efficacia di Comirnaty KP.2 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty KP.2. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty KP.2
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza informi il pediatra, l'infermiere o il farmacista prima che la bambina riceva questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty KP.2 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty KP.2 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty KP.2 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty KP.2 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o intraprendere attività, come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio del bambino.

Il bambino riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se il bambino è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty KP.2 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty KP.2.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty KP.2, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty KP.2 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 5 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva
- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty KP.2

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcini monodose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini monodose di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini multidose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C

e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty KP.2

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato cemivameran.
  - Un flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,3 mL, contenente 10 microgrammi di cemivameran per dose.
  - Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, contenenti 10 microgrammi di cemivameran per dose.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty KP.2 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) da limpida a leggermente opalescente, fornita in:

- un flaconcino monodose da 1 dose in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio; oppure
- un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini monodose.
Confezione da 10 flaconcini multidose.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty KP.2 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty KP.2 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty KP.2 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica blu** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty KP.2 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
  - Flaconcini monodose: possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini monodose.
  - Flaconcini multidose: possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini multidose.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
    - Aspirare 0,3 mL di Comirnaty KP.2 per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.
    - Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
    - Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
    - Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
    - Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
cemivameran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty KP.2 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty KP.2
3. Come viene somministrato Comirnaty KP.2
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty KP.2
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty KP.2 e a cosa serve

Comirnaty KP.2 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato ai bambini di prima infanzia di età compresa tra 6 mesi e 4 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty KP.2 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty KP.2 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty KP.2 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty KP.2. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty KP.2
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è destinato alle persone di età superiore a 5 anni.

Per i dettagli per l’uso nelle persone di età superiore a 5 anni, fare riferimento al foglio illustrativo delle formulazioni corrispondenti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o di intraprendere attività come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty KP.2

Se il bambino ha un'età età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, riceverà Comirnaty KP.2 con **capsula di chiusura gialla** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,3 mL** nella coscia. Nella prima infanzia o se il bambino ha un'età pari o superiore a 1 anno, riceverà Comirnaty KP.2 con **capsula di chiusura gialla** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,3 mL** nella coscia o nella parte superiore del braccio.

Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha avuto un'infezione da COVID-19 in passato, riceverà un massimo di 3 iniezioni (il numero totale di dosi previste come ciclo primario). È raccomandabile che riceva la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha avuto COVID-19, riceverà 1 iniezione. Se il bambino è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID, non deve ricevere una dose di Comirnaty KP.2 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty KP.2.

Intercambiabilità
Il bambino potrebbe ricevere qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale. Il bambino non deve ricevere un numero di dosi superiore al totale previsto come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty KP.2, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty KP.2 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- irritabilità (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- nel sito di iniezione: dolore/dolorabilità, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- sonnolenza (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 6mesi e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea (‘comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni) o prurito
- appetito ridotto (‘molto comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty KP.2

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty KP.2
- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato cemivameran. Dopo la diluizione, il flaconcino con **capsula di chiusura gialla** contiene **3 dosi da 0,3 mL**, ciascuna contenente 3 microgrammi di cemivameran.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty KP.2 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) da limpida a leggermente opalescente, fornita in un flaconcino multidose da **3 dosi** in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e **capsula di chiusura rimovibile in plastica gialla** con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12

55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha una storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2, somministrare Comirnaty KP.2 per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di massimo 3 dosi (il numero totale di dosi previste come ciclo primario); la seconda dose deve essere somministrata 3 settimane dopo la prima dose, mentre la terza dose deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha una storia di infezione pregressa da SARS-COV-2, somministrare Comirnaty KP.2 per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da **0,3 mL**. Se il soggetto è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, la dose di Comirnaty KP.2 deve essere somministrata a distanza di almeno 3 mesi dalla dose più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty KP.2 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica gialla** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty KP.2 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Diluizione

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,1 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,1 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 1,58 mL, dai quali è possibile estrarre **3 dosi da 0,3 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,3 mL** di Comirnaty KP.2 per prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare **siringhe e/o aghi standard**.
- Ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini congelati)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
mRNA che codifica per LP.8.1

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty LP.8.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty LP.8.1
3. Come viene somministrato Comirnaty LP.8.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty LP.8.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty LP.8.1 e a cosa serve

Comirnaty LP.8.1 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty LP.8.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty LP.8.1

Comirnaty LP.8.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty LP.8.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty LP.8.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty LP.8.1. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty LP.8.1
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty LP.8.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty LP.8.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty LP.8.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty LP.8.1 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty LP.8.1

Comirnaty LP.8.1 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty LP.8.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty LP.8.1.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty LP.8.1, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty LP.8.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito (‘molto comune’ nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione (‘molto comune’ nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty LP.8.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty LP.8.1

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato mRNA che codifica per LP.8.1.
  - Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty LP.8.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini multidose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty LP.8.1 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty LP.8.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso dei flaconcini congelati
Comirnaty LP.8.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e bambini anni ≥ 12 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso. Possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini multidose.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty LP.8.1.
- Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile (flaconcini solo refrigerati)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
mRNA che codifica per LP.8.1

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty LP.8.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty LP.8.1
3. Come viene somministrato Comirnaty LP.8.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty LP.8.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty LP.8.1 e a cosa serve

Comirnaty LP.8.1 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty LP.8.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty LP.8.1

Comirnaty LP.8.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty LP.8.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty LP.8.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty LP.8.1. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty LP.8.1
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty LP.8.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty LP.8.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty LP.8.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty LP.8.1 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty LP.8.1

Comirnaty LP.8.1 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty LP.8.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty LP.8.1.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty LP.8.1, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty LP.8.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito (‘molto comune’ nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione (‘molto comune’ nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty LP.8.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”.

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C e possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty LP.8.1
- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato mRNA che codifica per LP.8.1. Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty LP.8.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini multidose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty LP.8.1 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty LP.8.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso dei flaconcini solo refrigerati
Comirnaty LP.8.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e bambini anni ≥ 12 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- I flaconcini chiusi sono **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C e può essere maneggiato in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty LP.8.1. Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile in siringa preriempita (in vetro)
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
mRNA che codifica per LP.8.1

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty LP.8.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty LP.8.1
3. Come viene somministrato Comirnaty LP.8.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty LP.8.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty LP.8.1 e a cosa serve

Comirnaty LP.8.1è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty LP.8.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty LP.8.1

Comirnaty LP.8.1 non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere il vaccino se:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty LP.8.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty LP.8.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty LP.8.1. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty LP.8.1 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di prima infanzia di età pari o superiore a 6 mesi e i bambini di età inferiore a 12 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty LP.8.1
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se le è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino per il virus respiratorio sinciziale (RSV).

Negli adulti di età più avanzata, pari o superiore a 65 anni, Comirnaty LP.8.1 può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino antinfluenzale ad alta dose e a un vaccino per l’RSV.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza informi il medico, l'infermiere o il farmacista prima di ricevere questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty LP.8.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty LP.8.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty LP.8.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty LP.8.1 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Attenda che questi effetti svaniscano prima di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come viene somministrato Comirnaty LP.8.1

Comirnaty LP.8.1 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

Riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty LP.8.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se è una persona immunocompromessa, potrebbero esserle somministrate dosi supplementari di Comirnaty LP.8.1.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty LP.8.1, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty LP.8.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Alcuni di questi effetti indesiderati sono risultati leggermente più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni rispetto agli adulti.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito (‘molto comune’ nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 12 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione (‘molto comune’ nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty LP.8.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”.

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato).

Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty LP.8.1

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato mRNA che codifica per LP.8.1.
  - Ogni siringa preriempita contiene 1 dose da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty LP.8.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in una siringa preriempita (siringa in vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.

Confezione da 10 siringhe preriempite

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.

URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty LP.8.1 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty LP.8.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty LP.8.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Istruzioni valide per le siringhe preriempite

Siringhe preriempite in vetro
- Prima dell'uso, le siringhe preriempite in vetro possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.
- Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare. Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
mRNA che codifica per LP.8.1

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty LP.8.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty LP.8.1
3. Come viene somministrato Comirnaty LP.8.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty LP.8.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty LP.8.1 e a cosa serve

Comirnaty LP.8.1 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato ai bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty LP.8.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty LP.8.1

Comirnaty LP.8.1 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty LP.8.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l'efficacia di Comirnaty LP.8.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty LP.8.1. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty LP.8.1
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza informi il pediatra, l'infermiere o il farmacista prima che la bambina riceva questo vaccino.

I dati relativi all'uso di Comirnaty LP.8.1 in donne in gravidanza non sono ancora disponibili. Tuttavia, un ampio numero di dati relativi a donne in gravidanza vaccinate durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non ha mostrato effetti negativi né sulla gravidanza né sul neonato. Anche se i dati relativi agli effetti sulla gravidanza o sul neonato dopo la vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione sono limitati, non è stato osservato nessun cambiamento del rischio di aborto spontaneo. Comirnaty LP.8.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty LP.8.1 durante l'allattamento non sono ancora disponibili. Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti. I dati relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno

mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty LP.8.1 può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o intraprendere attività, come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty LP.8.1

Comirnaty LP.8.1 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio del bambino.

Il bambino riceverà 1 iniezione, a prescindere dal fatto che abbia o meno ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

Se il bambino è già stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, non deve ricevere una dose di Comirnaty LP.8.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty LP.8.1.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty LP.8.1, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty LP.8.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- nel sito di iniezione: dolore, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 5 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- appetito ridotto
- capogiro

- sudorazione eccessiva
- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty LP.8.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all'uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Flaconcini monodose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini monodose di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini multidose: se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Flaconcini aperti: dopo la prima perforazione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty LP.8.1

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato mRNA che codifica per LP.8.1.
  - Un flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,3 mL, contenente 10 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1 per dose.
  - Un flaconcino multidose contiene 6 dosi da 0,3 mL, contenenti 10 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1 per dose.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty LP.8.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) da limpida a leggermente opalescente, fornita in:

- un flaconcino monodose da 1 dose in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio; oppure
- un flaconcino multidose da 6 dosi in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini monodose.
Confezione da 10 flaconcini multidose.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Somministrare Comirnaty LP.8.1 per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19.

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty LP.8.1 deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty LP.8.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica blu** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty LP.8.1 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
  - Flaconcini monodose: possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini monodose.
  - Flaconcini multidose: possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini multidose.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.
- Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:
  - Flaconcini monodose
    - Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.
    - Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
  - Flaconcini multidose
    - I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.
    - Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
    - Aspirare 0,3 mL di Comirnaty LP.8.1 per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.
    - Per estrarre 6 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre una sesta dose da un singolo flaconcino.
    - Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.
    - Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
    - Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni
Vaccino a mRNA anti-COVID-19
mRNA che codifica per LP.8.1

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo vaccino perché contiene importanti informazioni per lui.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Comirnaty LP.8.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty LP.8.1
3. Come viene somministrato Comirnaty LP.8.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty LP.8.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty LP.8.1 e a cosa serve

Comirnaty LP.8.1 è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2.

Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile viene somministrato ai bambini di prima infanzia di età compresa tra 6 mesi e 4 anni.

Il vaccino induce il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) a produrre gli anticorpi e le cellule del sangue attive contro il virus, conferendo così una protezione anti COVID-19.

Poiché Comirnaty LP.8.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19 al bambino.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Comirnaty LP.8.1

Comirnaty LP.8.1 non deve essere somministrato
- se il bambino è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere prima che il bambino riceva il vaccino se il bambino:
- ha avuto una grave reazione allergica o problemi respiratori dopo l'iniezione di un altro vaccino o dopo avere ricevuto questo vaccino in passato;
- la procedura di vaccinazione gli provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;

- ha una malattia o un’infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se il bambino ha una febbre lieve o un’infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l’infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Il rischio di miocardite e pericardite sembra essere inferiore nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni rispetto a quelli di età compresa fra 12 e 17 anni. La maggior parte dei casi di miocardite e pericardite si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali. Dopo la vaccinazione presti particolare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, quali respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e si rivolga immediatamente al medico in caso di comparsa di tali sintomi.

Come per tutti i vaccini, Comirnaty LP.8.1 potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono, e la durata della protezione non è nota.

È possibile che l’efficacia di Comirnaty LP.8.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty LP.8.1. In questi casi, il bambino dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i contatti stretti del bambino dovranno essere vaccinati. Parli con il pediatra delle raccomandazioni più adatte al bambino.

Bambini
Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Sono disponibili formulazioni pediatriche per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. Per i dettagli, fare riferimento al foglio illustrativo delle altre formulazioni.

Il vaccino non è raccomandato nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Comirnaty LP.8.1
Informi il pediatra o il farmacista se il bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, o se gli è stato somministrato di recente qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è destinato alle persone di età superiore a 5 anni.

Per i dettagli per l’uso nelle persone di età superiore a 5 anni, fare riferimento al foglio illustrativo delle formulazioni corrispondenti.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti della vaccinazione menzionati al paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono influenzare temporaneamente la capacità del bambino di usare macchinari o di intraprendere attività come andare in bicicletta. Il bambino deve attendere che questi effetti svaniscano prima di riprendere attività che richiedono la sua piena attenzione.

3. Come viene somministrato Comirnaty LP.8.1

Se il bambino ha un'età età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, riceverà Comirnaty LP.8.1 con **capsula di chiusura gialla** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,3 mL** nella coscia. Nella prima infanzia o se il bambino ha un'età pari o superiore a 1 anno, riceverà Comirnaty LP.8.1 con **capsula di chiusura gialla** dopo diluizione sotto forma di iniezione intramuscolare da **0,3 mL** nella coscia o nella parte superiore del braccio.

Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha avuto un'infezione da COVID-19 in passato, riceverà un massimo di 3 iniezioni (il numero totale di dosi previste come ciclo primario). È raccomandabile che riceva la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha avuto COVID-19, riceverà 1 iniezione. Se il bambino è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID, non deve ricevere una dose di Comirnaty LP.8.1 prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla dose più recente.

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Se il bambino è immunocompromesso, potrebbero essergli somministrate dosi supplementari di Comirnaty LP.8.1.

Intercambiabilità
Il bambino potrebbe ricevere qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale. Il bambino non deve ricevere un numero di dosi superiore al totale previsto come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty LP.8.1, si rivolga al pediatra, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty LP.8.1 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- irritabilità (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- nel sito di iniezione: dolore/dolorabilità, gonfiore
- stanchezza, mal di testa
- sonnolenza (nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- dolore muscolare, dolore articolare
- brividi, febbre
- diarrea

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- nausea
- vomito ('molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei soggetti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni)
- arrossamento nel sito di iniezione ('molto comune' nella fascia di età compresa fra 6mesi e 11 anni e nei soggetti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni)
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo una dose di richiamo)

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- malessere, sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea (‘comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni) o prurito
- appetito ridotto (‘molto comune’ nella fascia di età compresa fra 6 mesi e meno di 2 anni)
- capogiro
- sudorazione eccessiva, sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10 000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l’aspetto di un bersaglio o “occhio di bue” con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)
- flusso mestruale abbondante (la maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty LP.8.1

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni seguenti, relative alla conservazione, alla scadenza, all’uso e alla manipolazione, sono destinate agli operatori sanitari.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 2 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento: una volta estratto dal congelatore, il flaconcino chiuso può essere conservato e trasportato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Annotare sulla scatola esterna la data di scadenza per la conservazione a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Dopo la diluizione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C e utilizzare entro 12 ore, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore. Gettare il vaccino non utilizzato.

Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nella diluizione o un'alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty LP.8.1

- Il principio attivo del vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi) è chiamato mRNA che codifica per LP.8.1. Dopo la diluizione, il flaconcino con **capsula di chiusura gialla** contiene **3 dosi da 0,3 mL**, ciascuna contenente 3 microgrammi di mRNA che codifica per LP.8.1.
- Gli altri componenti sono:
  - ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
  - colesterolo
  - trometamolo
  - trometamolo cloridrato
  - saccarosio
  - acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty LP.8.1 e contenuto della confezione
Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) da limpida a leggermente opalescente, fornita in un flaconcino multidose da **3 dosi** in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e **capsula di chiusura rimovibile in plastica gialla** con sigillo in alluminio.

Confezione da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 – 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **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 A.E., 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 A.E. (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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Scansionare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in altre lingue.



URL: www.comirnatyglobal.com

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Se il bambino non ha completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o non ha una storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2, somministrare Comirnaty LP.8.1 per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di massimo 3 dosi (il numero totale di dosi previste come ciclo primario); la seconda dose deve essere somministrata 3 settimane dopo la prima dose, mentre la terza dose deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose per completare il ciclo primario.

Se il bambino ha completato una vaccinazione primaria anti-COVID-19 in precedenza o ha una storia di infezione pregressa da SARS-COV-2, somministrare Comirnaty LP.8.1 per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da **0,3 mL**. Se il soggetto è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, la dose di Comirnaty LP.8.1 deve essere somministrata a distanza di almeno 3 mesi dalla dose più recente.

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso
Comirnaty LP.8.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica gialla** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty LP.8.1 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta o se la capsula di chiusura ha un colore diverso, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni

di luce ambientale.

Diluizione

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,1 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,1 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 1,58 mL, dai quali è possibile estrarre **3 dosi da 0,3 mL**.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare **0,3 mL** di Comirnaty LP.8.1 per prima infanzia, bambini di età 6 mesi-4 anni. Per estrarre 3 dosi da un singolo flaconcino, è possibile utilizzare **siringhe e/o aghi standard**.
- Ogni dose deve contenere **0,3 mL** di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da **0,3 mL**, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO 2

Elenco gruppi di Persone a cui viene raccomandata la vaccinazione di richiamo con il nuovo vaccino aggiornato.

La vaccinazione anti COVID-19 è raccomandata ai seguenti gruppi di persone:

- persone di età pari o superiore a 60 anni;
- ospiti delle strutture per lungodegenti;
- donne che si trovano in qualsiasi trimestre della gravidanza o nel periodo "post-partum" comprese le donne in allattamento;
- operatori sanitari e sociosanitari addetti all'assistenza negli ospedali, nel territorio e nelle strutture di lungodegenza; studenti di medicina, delle professioni sanitarie che effettuano tirocini in strutture assistenziali e tutto il personale sanitario e sociosanitario in formazione;
- persone dai 6 mesi ai 59 anni di età compresi, con elevata fragilità, in quanto affette da patologie o con condizioni che aumentano il rischio di COVID-19 grave, quali:
    - malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica, la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO, la fibrosi polmonare idiopatica, l'ipertensione polmonare, l'embolia polmonare e le malattie respiratorie che necessitino di ossigenoterapia;
    - malattie dell'apparato cardio-circolatorio (esclusa ipertensione arteriosa isolata), comprese le cardiopatie congenite e acquisite, le malattie coronariche, lo scompenso cardiaco e i pazienti post-shock cardiogeno;
    - malattie cerebrovascolari;
    - diabete/altre endocrinopatie severe quali diabete di tipo 1, diabete di tipo 2, morbo di Addison, panipopituitarismo;
    - malattie neurologiche quali sclerosi laterale amiotrofica e altre malattie del motoneurone, sclerosi multipla, distrofia muscolare, paralisi cerebrali infantili, miastenia gravis, altre malattie neuromuscolari, patologie neurologiche disimmuni e malattie neurodegenerative;
    - obesità (BMI >30);
    - dialisi o insufficienza renale cronica;
    - malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie, quali talassemia major, anemia a cellule falciformi e altre anemie croniche gravi;
    - patologia oncologica o onco-ematologica in trattamento con farmaci immunosoppressivi, mielosoppressivi, in attesa di trattamento o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure;
    - trapianto di organo solido in terapia immunosoppressiva;

- trapianto di cellule staminali ematopoietiche (entro 2 anni dal trapianto o in terapia immunosoppressiva per malattia del trapianto contro l'ospite cronica);
- attesa di trapianto d'organo;
- aerapie a base di cellule T esprimenti un Recettore Chimerico Antigenico (cellule CAR-T);
- immunodeficienze primitive (es. sindrome di DiGeorge, sindrome di Wiskott-Aldrich, immunodeficienza comune variabile etc.);
- immunodeficienze secondarie a trattamento farmacologico (es: terapia corticosteroidea ad alto dosaggio, farmaci immunosoppressori, farmaci biologici con rilevante impatto sulla funzionalità del sistema immunitario etc.);
- asplenia anatomica o funzionale, pregressa splenectomia o soggetti con indicazione alla splenectomia in elezione;
- infezione da HIV con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), o con conta dei linfociti T CD4+ <200 cellule/µl o sulla base di giudizio clinico;
- malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;
- sindrome di Down;
- cirrosi epatica o epatopatia cronica grave;
- disabili gravi ai sensi della legge 104/1992 art. 3 comma 3.

L'elenco sopra riportato potrebbe non essere esaustivo e pertanto si chiede la collaborazione dei medici, nel valutare i casi nei quali possa sussistere l'indicazione alla vaccinazione. Si ribadisce l'importanza della valutazione del rapporto benefici/rischi al fine di stabilire l'eleggibilità alla vaccinazione, garantendone l'offerta gratuita.

La vaccinazione viene consigliata a familiari, conviventi e *caregiver* di persone con gravi fragilità, ferma restante la possibilità di accedervi gratuitamente.

In fase di avvio della campagna, la vaccinazione, pur rimanendo raccomandata per tutti i gruppi di persone indicati e disponibile anche per coloro che non rientrano nelle suddette categorie, sarà prioritariamente somministrata alle persone di età pari o superiore a 80 anni, agli ospiti delle strutture per lungodegenti, alle persone con elevata fragilità, con particolare riferimento ai soggetti con marcata compromissione del sistema immunitario, agli operatori sanitari e sociosanitari.