Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

A
Ufficio di Gabinetto
Sede

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

Ministero Economia e Finanze
mef@pec.mef.gov.it

Ministero Sviluppo Economico
gabinetto@pec.mise.gov.it

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

Ministero Del Lavoro e Politiche Sociali
segreteriaministro@pec.lavoro.gov.it

Ministero della Cultura
mbac-udcm@mailcert.beniculturali.it

Ministero del Turismo
ufficiodigabinetto.turismo@pec.it

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

Ministero della Difesa Ispettorato Generale della Sanità Militare
stamadifesa@postacert.difesa.it

Ministero dell'Istruzione
uffgabinetto@postacert.istruzione.it

Ministero dell'Università e della Ricerca
uffgabinetto@postacert.istruzione.it

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

Ministero della Giustizia
capo.gabinetto@giustiziacert.it

Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria
Direzione Generale dei Detenuti e del Trattamento
Ministero Della Giustizia
prot.dgdt.dap@giustiziacert.it
gabinetto.ministro@giustiziacert.it

Ministero dello Sviluppo Economico
gabinetto@pec.mise.gov.it

Ministero delle Politiche Agricole, Alimentari e Forestali
ministro@pec.politicheagricole.gov.it

Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare
segreteria.ministro@pec.minambiente.it

Presidenza Consiglio dei Ministri - Dipartimento per gli Affari Regionali e le Autonomie
affariregionali@pec.governo.it

Assessorati alla Sanità Regioni Statuto Ordinario e Speciale
LORO SEDI

Assessorati alla Sanità Province Autonome Trento e Bolzano
LORO SEDI

Associazione Nazionale Comuni Italiani (ANCI)
anci@pec.anci.it

U.S.M.A.F. – S.A.S.N. Uffici di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera
LORO SEDI

Ufficio Nazionale per la Pastorale della Salute
Conferenza Episcopale Italiana
salute@chiesacattolica.it

Don Massimo Angelelli
Direttore Ufficio Nazionale per la Pastorale della Salute
m.angelelli@chiesacattolica.it

Federazione Nazionale Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
segreteria@pec.fnomceo.it

FNOPI Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche
federazione@cert.fnopi.it

FNOPO Federazione Nazionale degli Ordini della Professione di Ostetrica
presidenza@pec.fnopo.it

FNOVI Federazione degli Ordine dei Medici Veterinari Italiani
info@pec.fnovi.it

FOFI Federazione Ordini Farmacisti Italiani
posta@pec.fofi.it

Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico DGDMF
SEDE

Federazione Nazionale Ordini dei TSRM e delle Professioni Sanitarie Tecniche, della Riabilitazione e della Prevenzione federazione@pec.tsrm.org

Azienda Ospedaliera - Polo Universitario Ospedale Luigi Sacco
protocollo.generale@pec.asst-fbf-sacco.it

Comando Carabinieri Tutela della Salute – NAS
srm20400@pec.carabinieri.it

Istituto Superiore di Sanità (ISS)
protocollo.centrale@pec.iss.it

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive – IRCCS "Lazzaro Spallanzani"
direzionegenerale@pec.inmi.it

Centro Internazionale Radio Medico (CIRM)
fondazionecirm@pec.it

Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della povertà (INMP)
inmp@pec.inmp.it

Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM)
fism.pec@legalmail.it

Confartigianato
presidenza@confartigianato.it

Centro Nazionale Sangue
cns@pec.iss.it

Centro Nazionale Trapianti
cnt@pec.iss.it

CONFCOMMERCIO
confcommercio@confcommercio.it

Ente Nazionale per l'Aviazione Civile - ENAC
protocollo@pec.enac.gov.it

TRENITALIA
ufficiogruppi@trenitalia.it

ITALO - Nuovo Trasporto Viaggiatori SpA
italo@pec.ntvspa.it

Direzione Generale Programmazione Sanitaria
DGPROGS
SEDE

SIMIT – Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
segreteria@simit.org

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI)
siti@pec-legal.it

Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (Simspe-onlus)
Via Santa Maria della Grotticella 65/B
01100 Viterbo

Ordine Nazionale dei Biologi
protocollo@peconb.it

ANTEV Associazione Nazionale Tecnici Verificatori - PRESIDENTE presidente@antev.net

Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva
siaarti@pec.it

Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali AGENAS
agenas@pec.agenas.it

Federazione Nazionale degli Ordini dei CHIMICI e dei FISICI
segreteria@pec.chimici.it

Dipartimento per le Politiche della Famiglia ROMA
segredipfamiglia@pec.governo.it

FIASO Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere
info@fiaso.it

Federsanità
federsanita@pec.it

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

COMMISSARIO STRAORDINARIO PER L'EMERGENZA COVID 19
commissarioemergenzacovid19@pec.governo.it

OGGETTO: Utilizzo dei vaccini a m-RNA nella formulazione bivalente *Original/Omicron BA.1* nell'ambito campagna vaccinale anti-SARS-CoV-2/COVID-19.

In data 5/9/2022, la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA, accogliendo il parere espresso dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha approvato l'indicazione di utilizzo della formulazione bivalente dei vaccini a m-RNA (Comirnaty Original/Omicron BA.1 e Spikevax Original/Omicron BA.1) **come dose di richiamo**, nei soggetti di età superiore a 12 anni, che abbiano almeno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19.

Con l'obiettivo di rendere prontamente disponibili le prime indicazioni relative al proseguimento della campagna vaccinale, tenuto conto della dichiarazione congiunta ECDC-EMA sulla vaccinazione di richiamo con i vaccini bivalenti COVID-19 adattati a Omicron del 6/9/2022, sentito il Presidente del Consiglio Superiore di Sanità, si rappresenta dunque quanto segue.

La formulazione bivalente Original/Omicron BA.1 dei due vaccini a m-RNA, Comirnaty e Spikevax, è raccomandata prioritariamente:

- a coloro che sono ancora in attesa di ricevere la **seconda dose di richiamo**, in base alle raccomandazioni e le tempistiche già previste per la stessa (cfr. circolare n° 32664 del 11/07/2022), includendo anche operatori sanitari, operatori e ospiti delle strutture residenziali per anziani e donne in gravidanza;
- a tutti i soggetti di età uguale o superiore a 12 anni ancora in attesa di ricevere la **prima dose di richiamo,** indipendentemente dal vaccino utilizzato per il completamento del ciclo primario, con le tempistiche già previste per la stessa.

Per le specifiche tecniche della formulazione Original/Omicron BA.1 di Comirnaty si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) in allegato 1. Si allega inoltre l'estratto del foglio illustrativo (allegato 2), che può essere utilizzato come nota informativa da allegare al consenso informato. Eventuali successivi aggiornamenti saranno resi disponibili nella banca dati trovafarmaco di AIFA, al link https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco.

Relativamente alla documentazione tecnica (RCP e foglio illustrativo) della formulazione Original/Omicron BA.1 di Spikevax, si rinvia a successiva comunicazione.

Il DIRETTORE GENERALE
**f.to* Dott. Giovanni Rezza

Il Direttore dell'Ufficio 05
Dott. Francesco Maraglino

Referente/Responsabile del procedimento:
Dott. Andrea Siddu

**"firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del d. Lgs. N. 39/1993"*

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 Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose con capsula di chiusura grigia. Non diluire prima dell'uso.

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

Ogni dose (0,3 mL) contiene 15 microgrammi di tozinameran e 15 microgrammi di riltozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammi)/dose 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 12 anni che abbiano ricevuto in precedenza almeno un ciclo primario di vaccinazione contro COVID-19 (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

La dose di Comirnaty Original/Omicron BA.1 è di 0,3 mL somministrati per via intramuscolare.

Deve trascorrere un intervallo di almeno 3 mesi fra la somministrazione di Comirnaty Original/Omicron BA.1 e l'ultima dose precedente di un vaccino anti-COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 è indicato unicamente nei soggetti che abbiano ricevuto in precedenza almeno un ciclo primario di vaccinazione contro COVID-19.

Per i dettagli sul ciclo primario di vaccinazione nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile e Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Comirnaty Original/Omicron BA.1 nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei soggetti anziani di età ≥65 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare (vedere paragrafo 6.6). Non diluire prima dell'uso.

I flaconcini di Comirnaty Original/Omicron BA.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.

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 suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale.

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

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

Il rischio di miocardite in seguito a una dose di richiamo di Comirnaty o Comirnaty Original/Omicron BA.1 non è ancora stato caratterizzato.

Reazioni correlate all'ansia
In associazione alla procedura di vaccinazione stessa possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress (ad es. capogiro, palpitazioni, aumenti della frequenza cardiaca, alterazioni della pressione arteriosa, 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
L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Comirnaty Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.1 potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty Original/Omicron BA.1 con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty Original/Omicron BA.1 in gravidanza non sono ancora disponibili.

Tuttavia, 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). Dal momento che le differenze tra Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.1 si limitano alla sequenza della proteina spike, e che non esistono differenze cliniche significative in termini di reattogenicità, Comirnaty Original/Omicron BA.1 può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di Comirnaty Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.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

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Partecipanti di età >55 anni – dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.1 (quarta dose)
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 Original/Omicron BA.1 (15/15 mcg) da 4,7 a 11,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.1 hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,7 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 (>50%), stanchezza (>40%), cefalea (>30%), mialgia (>20%), brividi e artralgia (>10%). Non sono state individuate nuove reazioni avverse per Comirnaty Original/Omicron BA.1.

La sicurezza di una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.1 in soggetti di età compresa fra 18 e ≤55 anni è stata estrapolata dai dati di sicurezza ricavati da un sottogruppo di 315 adulti di età compresa fra 18 e ≤55 anni che avevano ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Omicron BA.1 30 mcg (monovalente) dopo aver completato 3 dosi di Comirnaty. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate in questi partecipanti di età compresa fra 18 e ≤55 anni sono state dolore in sede di iniezione (>70%), stanchezza (>60%), cefalea (>40%), mialgia (>30%), brividi (>30%) e artralgia (>20%).

Comirnaty 30 mcg

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

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

Le reazioni avverse più frequenti 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 al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi
In un'analisi 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 di Comirnaty. La valutazione della sicurezza dello Studio 2 è tuttora in corso.

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%).

Partecipanti di età pari o superiore a 16 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 originale 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.

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 2,5 mesi dalla somministrazione del richiamo alla data limite (5 ottobre 2021). 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) (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.1 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

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

molto comune (≥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.1 e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

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

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia[f], tumefazione in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione	Astenia, malessere, prurito in sede di iniezione			Tumefazione estesa dell'arto vaccinato[d], gonfiore del viso[g]

a. È stata osservata una frequenza maggiore di linfoadenopatia (2,8% *vs* 0,4%) nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo nello Studio 4 rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
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.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95 % 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10.000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,57 casi in più (IC al 95 % 0,39-0,75) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10.000 rispetto a persone non esposte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse, includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Immunogenicità relativa del vaccino nei partecipanti di età >55 anni – dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.1 (quarta dose)
In un'analisi ad interim su un sottogruppo dello Studio 4 (Sottostudio E), 610 adulti di età superiore a 55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di uno dei seguenti vaccini: Comirnaty (30 mcg) oppure Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mcg). I rapporti GMR e i tassi di sierorisposta sono stati valutati 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mcg) fino alla data limite di raccolta dei dati del 16 maggio 2022, corrispondente ad un follow-up mediano di almeno 1,7 mesi dopo il richiamo. La dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mcg) è stata somministrata da 4,7 a 11,5 mesi (mediana 6,3 mesi) dopo la terza dose.

L'obiettivo primario dell'analisi era valutare la superiorità in termini di livello dei titoli neutralizzanti e la non inferiorità in termini di tasso di sierorisposta della risposta immunitaria anti-Omicron indotta da una dose di Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mcg) rispetto alla risposta innescata da una dose di Comirnaty (30 mcg) somministrata come quarta dose in partecipanti di età superiore a 55 anni precedentemente esposti a Comirnaty.

La superiorità di Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mcg) rispetto a Comirnaty (30 mcg) è stata raggiunta, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto della media geometrica (GMR) è risultato >1.

La sierorisposta era definita come il raggiungimento di 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.

La differenza nelle percentuali dei partecipanti che avevano raggiunto una sierorisposta alla variante Omicron tra il gruppo trattato con Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6%) e il gruppo trattato con Comirnaty (57%) è stata pari a 14,6% (IC al 95% a due code: 4,0%; 24,9%). Pertanto, il criterio di non inferiorità è risultato soddisfatto.

Tabella 2. Sottostudio E – Rapporti della media geometrica per il confronto tra gruppi di vaccino – partecipanti senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la somministrazione della dose 4 – coorte allargata – sottogruppo di immunogenicità – partecipanti di età superiore a 55 anni – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio	Gruppo di vaccino (come da randomizzazione)	Punto temporale di campionamento[a]	N[b]	GMT (IC al 95%[c])	GMR (IC al 95%[d])
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (titolo)	Comirnaty (30 mcg)	1 mese	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mcg)	1 mese	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento - NT50 (titolo)	Vaccino anti-COVID-19 Pfizer-BioNTech	1 mese	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)	
	Vaccino bivalente (Original e Omicron BA.1)	1 mese	186	5933,2 (5188,2; 6785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

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: sottogruppo di immunogenicità = 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 (cioè 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.

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 (gruppo di vaccino nella riga corrispondente - Comirnaty [30 mcg]) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

Comirnaty 30 mcg

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

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi
Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

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

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

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

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

Tabella 3. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

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

≥75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

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

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

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

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2* entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni) durante il periodo di follow-up controllato verso placebo

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

65-74 anni	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

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

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

Inoltre, le analisi di efficacia aggiornate per sottogruppi hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie, aree geografiche, e fra partecipanti con 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 5), 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 5. 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	30	96,7

	8,439[e] (22.505)	8,288[e] (22.435)	(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, equivalenti a un 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). 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.

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 6.

Tabella 6. 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]	2466,0[b] (2202,6; 2760,8)	750,6[b] (656,2; 858,6)	3,29[c] (2,77; 3,90)	S[d]
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%[†]	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100.0%)	196[f] 98,0% (95,0%; 99,5%)	1,5%[g] (-0,7%; 3,7%[h])	S[i]

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = 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 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale]), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo.
±	Tutti i partecipanti eleggibili che avevano ricevuto 2 dosi di Comirnaty come da randomizzazione iniziale, con somministrazione della seconda dose all'interno della finestra temporale predefinita (entro 19-42 giorni dopo la dose 1), che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty, che in seguito alla dose di richiamo avevano almeno 1 risultato valido e confermato di un test di immunogenicità condotto tramite prelievo di sangue all'interno di una finestra temporale adeguata (entro 28-42 giorni dopo la dose di richiamo), e che non presentavano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
a.	n = numero di partecipanti con risultati del saggio validi e confermati in corrispondenza di entrambi i punti temporali di campionamento all'interno della finestra temporale specificata.
b.	Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a 0,5 × 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 il determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
g.	Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale (1 mese dopo la dose di richiamo/1 mese dopo la dose 2).
h.	IC a 2 code di Wald corretto per la differenza fra le percentuali, espresso come valore percentuale.
i.	La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per la differenza percentuale è >-10%.

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 7. 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 7. 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 (cioè 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 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).

Popolazione pediatrica

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

Autorizzazione subordinata a condizioni

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato
12 mesi se conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

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.

Flaconcino scongelato
Può essere conservato e trasportato per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 12 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. 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.

Flaconcino aperto

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, 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.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

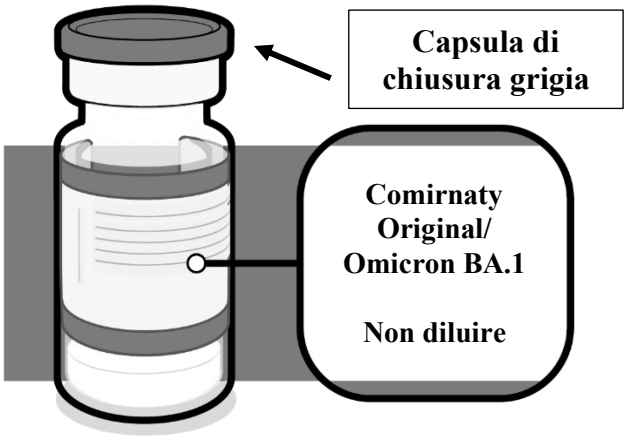
Confezioni da 10 o 195 flaconcini.

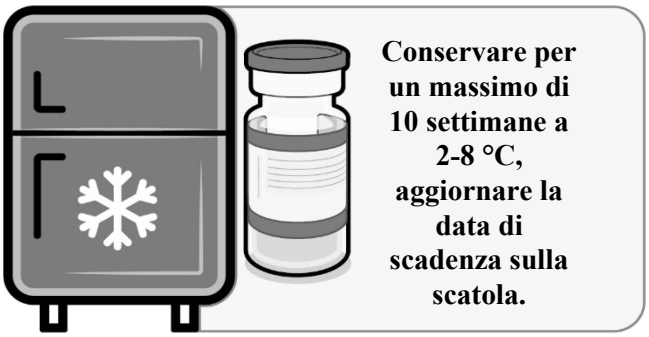
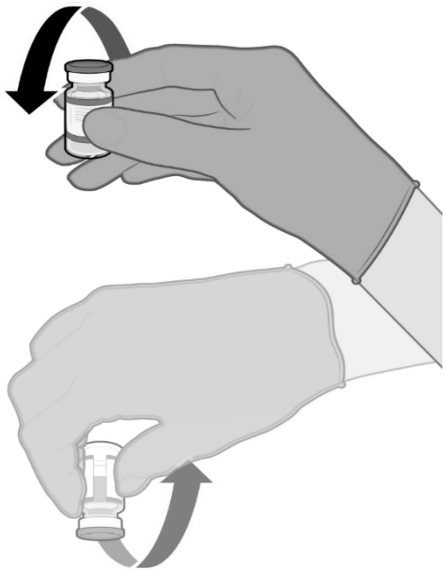
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

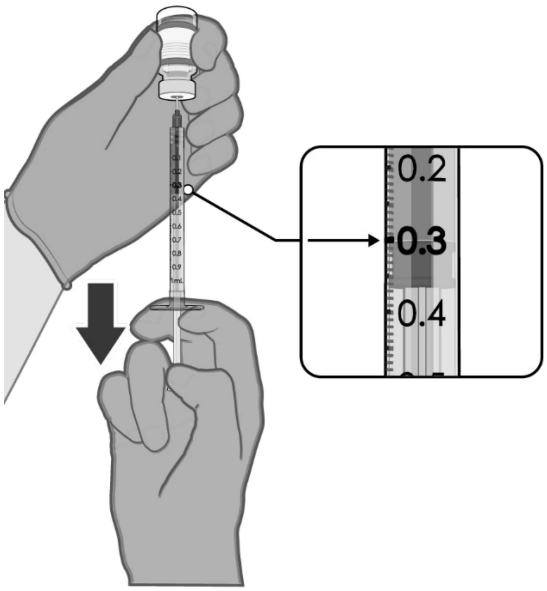
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty Original/Omicron BA.1 deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

VERIFICA DEL FLACONCINO DI COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MICROGRAMMI)/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)	
	• Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica grigia e un bordo grigio attorno all'etichetta, e che il nome del prodotto sia Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile. • Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia e un bordo grigio, e il nome del prodotto è Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questa formulazione. • Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile. • Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MICROGRAMMI)/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)	
	• Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso. • Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola. • 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.
 **Delicatamente per 10 volte**	• Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare. • Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro. • Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.

PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1 (15/15 MICROGRAMMI)/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)	
 **0,3 mL di vaccino**	• Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso. • Aspirare 0,3 mL di Comirnaty Original/Omicron BA.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.

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/1/20/1528/006
EU/1/20/1528/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1 settembre 2022

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile
Adulti e adolescenti dai 12 anni di età
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)
tozinameran/riltozinameran

▼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 Original/Omicron BA.1 e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty Original/Omicron BA.1
3. Come viene somministrato Comirnaty Original/Omicron BA.1
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comirnaty Original/Omicron BA.1
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Comirnaty Original/Omicron BA.1 e a cosa serve

Comirnaty Original/Omicron BA.1è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2. Viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 è indicato unicamente nei soggetti che abbiano ricevuto in precedenza almeno un ciclo primario di vaccinazione contro COVID-19.

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 Original/Omicron BA.1 non contiene il virus per indurre l'immunità, non può trasmettere COVID-19.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Comirnaty Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.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 Comirnaty in passato;
- la procedura di vaccinazione le provoca agitazione oppure è svenuto dopo un'iniezione;
- ha una malattia o un'infezione grave con febbre alta. Tuttavia, se ha una febbre lieve o

un'infezione delle vie respiratorie superiori (come un raffreddore) potrà comunque ricevere la vaccinazione;
- ha un problema di sanguinamento, una tendenza alla formazione di lividi, o se usa medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- ha un sistema immunitario indebolito, a causa di una malattia come l'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario, come i corticosteroidi.

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore) (vedere paragrafo 4). Queste condizioni possono svilupparsi pochi giorni dopo la vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. Dopo la vaccinazione 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 Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.1 sia inferiore nelle persone immunocompromesse. In questi casi, dovrà continuare a mantenere le precauzioni fisiche per contribuire alla prevenzione di COVID-19. Se opportuno, inoltre, i suoi contatti stretti dovranno essere vaccinati. Parli con il medico delle raccomandazioni più adatte a lei.

Bambini
Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

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

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza 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 Original/Omicron BA.1 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 Original/Omicron BA.1 può essere usato durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di Comirnaty Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.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 Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.1 viene somministrato sotto forma di iniezione intramuscolare da 0,3 mL nella parte superiore del braccio.

È possibile somministrare Comirnaty Original/Omicron BA.1 almeno 3 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 è indicato unicamente nei soggetti che abbiano ricevuto in precedenza almeno un ciclo primario di vaccinazione contro COVID-19.

Verifichi con il medico l'idoneità a ricevere la dose di richiamo e i tempi indicati per la somministrazione.

Per i dettagli sul ciclo primario di vaccinazione nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile o Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Comirnaty Original/Omicron BA.1, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Comirnaty Original/Omicron BA.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
- brividi
- dolore articolare
- diarrea
- febbre

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

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- arrossamento nel sito di iniezione
- nausea
- vomito

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- ingrossamento dei linfonodi (osservato con maggiore frequenza dopo la dose di richiamo)
- malessere
- dolore al braccio
- insonnia
- prurito nel sito di iniezione
- reazioni allergiche quali eruzione cutanea o prurito
- sensazione di debolezza o mancanza di energia/sonno
- appetito ridotto
- sudorazione eccessiva

- sudorazione durante la notte

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000
- paresi temporanea di un lato del viso
- reazioni allergiche quali orticaria o gonfiore del viso

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a 1 persona su 10.000
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) o infiammazione del rivestimento esterno del cuore (pericardite) che possono causare respiro corto, palpitazioni o dolore toracico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazione allergica grave
- gonfiore esteso del braccio vaccinato
- gonfiore del viso (gonfiore del viso può manifestarsi in soggetti sottoposti in passato a iniezioni cosmetiche facciali a base di filler dermici)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio o "occhio di bue" con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)
- sensazione insolita sulla pelle, come sensazione di formicolio o pizzicore (parestesia)
- diminuzione della sensibilità, specialmente della pelle (ipoestesia)

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse, includendo il numero di lotto, se disponibile. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comirnaty Original/Omicron BA.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.

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 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 Original/Omicron BA.1

- Il principio attivo è un vaccino a mRNA anti-COVID-19 chiamato tozinameran/riltozinameran. Il flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL, contenenti 15 microgrammi di tozinameran e 15 microgrammi di riltozinameran (Omicron BA.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 Original/Omicron BA.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 flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.

Confezioni da 10 o 195 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Produttori
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgio

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il 09/2022

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

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

URL: www.comirnatyglobal.com

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

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

La dose di Comirnaty Original/Omicron BA.1 è di 0,3 mL somministrati per via intramuscolare.

Deve trascorrere un intervallo di almeno 3 mesi fra la somministrazione di Comirnaty Original/Omicron BA.1 e l'ultima dose precedente di un vaccino anti-COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 è indicato unicamente nei soggetti che abbiano ricevuto in precedenza almeno un ciclo primario di vaccinazione contro COVID-19.