№ 450-НҚ от 12.12.2022

Приложение 2

к приказу председателя

Комитета медицинского и

фармацевтического контроля

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

от \_\_декабря 2022 года

№ \_\_

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

* Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Комирнати/Омикрон BA.4-5 (вакцина против COVID-19 на основе мРНК (модифицированная нуклеозидами)), 15/15 мкг/доза, дисперсия для инъекций.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

2.1 Общее описание

Тозинамерана и фамтозинамеран

Тозинамеран представляет собой одноцепочечную 5’-кэпированную матричную РНК (мРНК), которую получают методом бесклеточной транскрипции *in vitro* из соответствующих матричных ДНК, кодирующих белок-шип (S) коронавируса SARS-CoV-2 (оригинальный штамм). Фамтозинамеран представляет собой одноцепочечную 5’-кэпированную матричную РНК (мРНК), которую получают методом бесклеточной транскрипции *in vitro* из соответствующих матричных ДНК, кодирующих белок-шип (S) коронавируса SARS-CoV-2 (омикрон BA.4-5).

2.2 Качественный и количественный состав

Препарат выпускается в многодозовом флаконе с крышкой серого цвета. Не разводить перед использованием.

Один флакон (2,25 мл) содержит 6 доз по 0,3 мл; см. разделы 4.2 и 6.6.

Одна доза (0,3 мл) содержит 15 мкг тозинамерана и 15 мкг фамтозинамерана — вакцины против коронавирусной инфекции COVID-19 на основе мРНК (инкапсулированной в липидные наночастицы).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Дисперсия для инъекций.

Вакцина представляет собой дисперсию белого или почти белого цвета (pH: 6,9–7,9).

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1 Показания к применению**

Препарат Комирнати/Омикрон BA.4-5, 15/15 мкг/доза, дисперсия для инъекций, показан для активной иммунизации лиц в возрасте 12 лет и старше, которые прошли по меньшей мере курс первичной вакцинации против COVID-19, с целью профилактики COVID-19, вызванного SARS-CoV-2 (см. разделы 4.2 и 5.1).

Применять вакцину следует в соответствии с официальными рекомендациями.

**4.2 Режим дозирования и способ применения**

**Режим дозирования**

Дозу 0,3 мл препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5 вводят внутримышечно.

Интервал между введением предыдущей дозы вакцины против COVID-19 и введением препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5 должен составлять не менее 3 месяцев.

Препарат Комирнати/Омикрон BA.4-5 показан только для иммунизации лиц, которые ранее прошли по меньшей мере курс первичной вакцинации против COVID-19.

Информация о курсе первичной вакцинации для лиц в возрасте 12 лет и старше приводится в Общей характеристике лекарственного препарата Комирнати, концентрат для дисперсии для инъекций, 30 мкг/доза, и Комирнати, дисперсия для инъекций, 30 мкг/доза.

**Особые группы пациентов**

*Дети*

Безопасность и эффективность препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5 у детей в возрасте младше 12 лет не установлены. Данные отсутствуют.

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы для лиц пожилого возраста ≥ 65 лет не требуется.

**Способ применения**

Комирнати/Омикрон BA.4-5, дисперсия для инъекций, 15/15 мкг/доза, следует вводить внутримышечно (см. раздел 6.6). Не разводить перед использованием.

Во флаконах препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5 содержится 6 доз вакцины по 0,3 мл каждая. Чтобы извлечь 6 доз из одного флакона, следует использовать шприцы и (или) иглы с малым «мертвым» объемом. Совокупный малый «мертвый» объем шприца и иглы должен составлять не более 35 мкл. При использовании стандартных шприцев и игл объема вакцины может не хватить для извлечения шестой дозы из флакона. Независимо от типа шприца и иглы:

* объем каждой дозы вакцины должен составлять 0,3 мл;
* если количества вакцины, оставшейся во флаконе, не хватает на полную дозу объемом 0,3 мл, выбросьте флакон, не используя остаток;
* не смешивайте остатки вакцины из нескольких флаконов.

Предпочтительным местом инъекции является дельтовидная мышца плеча.

Вакцину не следует вводить внутрисосудисто, подкожно или внутрикожно.

Вакцину не следует смешивать в одном шприце с какими-либо другими вакцинами или лекарственными средствами.

Необходимые меры предосторожности перед введением вакцины см. в разделе 4.4.

Инструкции по размораживанию вакцины, обращению с ней и ее утилизации см. в разделе 6.6.

**4.3 Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

**4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов в медицинской карте пациента следует четко указать название и номер серии введенного препарата.

Общие рекомендации

*Гиперчувствительность и анафилаксия*

Сообщалось о случаях анафилаксии. В случае возникновения анафилактической реакции после введения вакцины должна быть доступна возможность немедленного проведения соответствующего лечения и наблюдения.

После вакцинации рекомендуется наблюдение пациента в течение не менее 15 минут. Не следует вводить последующую дозу вакцины тем, у кого возникла анафилаксия после получения предыдущей дозы Комирнати.

*Миокардит и перикардит*

После вакцинации Комирнати повышается риск миокардита и перикардита. Эти состояния могут развиваться в течение всего лишь нескольких дней после вакцинации и возникали преимущественно в течение 14 дней. Миокардит и перикардит чаще наблюдались после второй вакцинации и чаще у мужчин более молодого возраста (см. раздел 4.8). Имеющиеся данные позволяют предположить, что течение миокардита и перикардита после вакцинации не отличается от обычного течения миокардита или перикардита в целом.

Работники здравоохранения должны быть осведомлены о признаках и симптомах миокардита и перикардита. Вакцинированных лиц (в том числе родителей или лиц, осуществляющих уход за такими пациентами) следует информировать о необходимости немедленно обращаться за медицинской помощью, если у них развиваются симптомы, указывающие на миокардит или перикардит, такие как (острая и постоянная) боль в груди, одышка или ощущение сердцебиения после вакцинации.

Работникам здравоохранения следует обращаться к руководствам и (или) специалистам для диагностики и лечения этого состояния.

Риск миокардита после введения бустерной дозы Комирнати или Комирнати/Омикрон BA.4-5 еще не определен.

*Реакции, связанные с тревогой*

Реакции, связанные с тревогой, в том числе вазовагальные реакции (обморок), гипервентиляцию или связанные со стрессом реакции (например, головокружение, ощущение сердцебиения, учащение пульса, изменение артериального давления, парестезия, гипестезия, и потливость), могут возникнуть в связи с самим процессом вакцинации. Связанные со стрессом реакции временны и проходят сами по себе. Пациентов следует проинформировать о необходимости сообщить лицу, проводящему вакцинацию, о симптомах для соответствующей оценки. Необходимо принять меры предосторожности, чтобы исключить травмы в связи с обмороком.

*Сопутствующее заболевание*

Вакцинацию следует отсрочить у пациентов, страдающих острыми тяжелыми заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой или острыми инфекциями. Наличие инфекции, протекающей в легкой форме, и (или) субфебрильной температуре тела не должно служить причиной для отсрочки вакцинации.

*Тромбоцитопения и нарушения свертывания крови*

Как и в случае с другими препаратами для внутримышечного введения, вакцину следует вводить с осторожностью лицам, получающим антикоагулянтную терапию, а также лицам с тромбоцитопенией или каким-либо нарушением свертывания крови (например, гемофилией), поскольку после внутримышечной инъекции у этих лиц может возникнуть кровотечение или кровоподтеки.

*Лица с ослабленным иммунитетом*

У лиц с ослабленным иммунитетом, включая лиц, получающих терапию иммунодепрессантами, эффективность и безопасность вакцины не оценивались. У лиц с ослабленным иммунитетом эффективность препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5 может быть ниже.

*Продолжительность защиты*

Продолжительность защиты, обеспечиваемой вакциной, неизвестна, поскольку она еще определяется в идущих клинических исследованиях.

*Ограничения эффективности вакцины*

Как и в случае с любой вакциной, вакцинация препаратом Комирнати/Омикрон BA.4-5 не может защитить всех вакцинированных.

**4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Исследования взаимодействия не проводились.

Одновременное введение препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5 с другими вакцинами не исследовалось.

**4.6 Фертильность, беременность и лактация**

*Беременность*

Данные о применении препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5 во время беременности пока не доступны.

Тем не менее, большое количество данных наблюдений за беременными женщинами, вакцинированными первоначально одобренным препаратом Комирнати во время второго и третьего триместров беременности, не показали увеличения неблагоприятных исходов беременности. Несмотря на то, что данные по исходам беременности после вакцинации во время первого триместра беременности в настоящее время ограничены, увеличения риска невынашивания беременности не наблюдалось. Исследования препарата на животных свидетельствуют об отсутствии прямых или опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, эмбриофетального развития, родов или постнатального развития (см. раздел 5.3). На основании доступных данных, полученных для других вариантов вакцин, препарат Комирнати/Омикрон BA.4-5 можно применять во время беременности.

*Кормление грудью*

Данные о применении препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5 во время грудного вскармливания пока не доступны.

Тем не менее, никакого воздействия на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не ожидается, поскольку системное воздействие препарата Комирнати на женщин, кормящих грудью, незначительно. Данные наблюдений за женщинами, которые кормили грудью после вакцинации первоначально одобренным препаратом Комирнати, не показали риска нежелательных эффектов у новорожденных или младенцев, находившихся на грудном вскармливании. Препарат Комирнати /Омикрон BA.4-5 можно применять во время кормления грудью.

*Фертильность*

Исследования на животных не свидетельствуют о наличии прямых или опосредованных неблагоприятных токсических эффектов на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

**4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Препарат Комирнати/Омикрон BA.4-5 не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, некоторые указанные в разделе 4.8 реакции могут временно влиять на способность управлять автотранспортными средствами или работать с механизмами.

**4.8 Нежелательные реакции**

Краткое описание профиля безопасности

Выводы о безопасности бустерной дозы препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5 сделаны на основании данных по безопасности, полученных при применении бустерной дозы вакцины с адаптированным штаммом «Омикрон BA.1», а также при применении бустерной дозы препарата Комирнати.

*Комирнати 30 мкг*

*Участники в возрасте 16 лет и старше – после получения 2 доз*

В исследовании 2 всего 22 026 участников в возрасте 16 лет и старше получили по крайней мере 1 дозу Комирнати и всего 22 021 участник в возрасте 16 лет и старше получили плацебо (включая 138 и 145 подростков в возрасте 16 и 17 лет в группах получения вакцины и плацебо, соответственно). В общей сложности 20 519 участников в возрасте 16 лет и старше получили 2 дозы Комирнати.

На момент анализа данных из исследования 2 с датой окончания сбора данных 13 марта 2021 г. для плацебо-контролируемого слепого периода последующего наблюдения вплоть до дат раскрытия кодов лечения участников в общей сложности 25 651 (58,2 %) участника (13 031 в группе Комирнати и 12 620 в группе плацебо) в возрасте 16 лет и старше наблюдали в течение периода длительностью ≥ 4 месяцев после введения второй дозы вакцины. В их число входили в общей сложности 15 111 (7704 в группе Комирнати и 7407 в группе плацебо) участников в возрасте от 16 до 55 лет и в общей сложности 10 540 (5327 в группе Комирнати и 5213 в группе плацебо) участников в возрасте 56 лет и старше.

К наиболее частым нежелательным реакциям у участников в возрасте 16 лет и старше, получивших 2 дозы, относились боль в месте инъекции (> 80 %), повышенная утомляемость (> 60 %), головная боль (> 50 %), миалгия (> 40 %), озноб (> 30 %), артралгия (> 20 %), пирексия и отечность в месте инъекции (> 10 %), которые обычно были легкой или умеренной степени тяжести и разрешались в течение нескольких дней после вакцинации. Несколько более низкая частота явлений реактогенности наблюдалась у пациентов более старшего возраста.

Профиль безопасности у 545 участников в возрасте 16 лет и старше с положительным результатом серологического анализа на антитела к SARS-CoV-2 на исходном уровне, получивших Комирнати, был аналогичен профилю безопасности, наблюдавшемуся в общей популяции.

*Подростки в возрасте от 12 до 15 лет — после получения 2 доз*

При выполнении анализа долгосрочной безопасности в ходе последующего наблюдения в исследовании 2 2260 подростков (1131 в группе препарата Комирнати и 1129 в группе плацебо) имели возраст от 12 до 15 лет. Из них за 1559 подростками (786 в группе препарата Комирнати и 773 в группе плацебо) проводилось последующее наблюдение в течение ≥ 4 месяцев после получения второй дозы препарата Комирнати. Оценка безопасности в рамках исследования 2 продолжается.

Общий профиль безопасности препарата Комирнати среди подростков в возрасте от 12 до 15 лет был аналогичен профилю безопасности, наблюдавшемуся у участников в возрасте 16 лет и старше. Наиболее частыми нежелательными реакциями у подростков в возрасте от 12 до 15 лет, которые получили 2 дозы, были боль в месте инъекции (> 90 %), повышенная утомляемость и головная боль (> 70 %), миалгия и озноб (> 40 %), артралгия и пирексия (> 20 %).

*Участники в возрасте 16 лет и старше — после получения бустерной дозы*

Подгруппа участников из исследования 2 фазы 2/3, состоящая из 306 взрослых в возрасте от 18 до 55 лет, которые завершили курс вакцинации оригинальным препаратом Комирнати из 2 доз, получила бустерную дозу препарата Комирнати примерно через 6 месяцев (диапазон от 4,8 до 8,0 месяцев) после получения второй дозы.

Общий профиль безопасности при введении бустерной дозы был аналогичен профилю безопасности, наблюдавшемуся после получения двух доз. Наиболее частыми нежелательными реакциями у участников в возрасте от 18 до 55 лет были боль в месте инъекции (> 80 %), повышенная утомляемость (> 60 %), головная боль (> 40 %), миалгия (> 30 %), озноб и артралгия (> 20 %).

В исследовании 4, представлявшем собой плацебо-контролируемое исследование бустерной вакцинации, участники в возрасте 16 лет и старше, набранные из исследования 2, получили бустерную дозу препарата Комирнати (5081 участник) или плацебо (5044 участника) по меньшей мере через 6 месяцев через введения второй дозы. В целом для участников, получивших бустерную дозу, медиана времени последующего наблюдения составила 2,5 месяца после получения бустерной дозы до даты окончания сбора данных (5 октября 2021 г.). Новые нежелательные реакции на препарат Комирнати выявлены не были.

*Бустерная доза после первичной вакцинации другой зарегистрированной вакциной против COVID-19*

В 5 независимых исследованиях применения бустерной дозы препарата Комирнати у лиц, прошедших первичный курс вакцинации другой зарегистрированной вакциной против COVID-19 (гетерологичная бустерная доза), новых данных, связанных с безопасностью не выявлено (см. раздел 5.1).

*Участники в возрасте > 55 лет — после получения бустерной дозы препарата Комирнати/Oмикрон BA.1 (четвертая доза)*

В подгруппе пациентов из исследования 4 (фаза 3) 305 взрослых пациентов в возрасте > 55 лет, которые получили 3 дозы препарата Комирнати, получили бустерную (четвертую) дозу препарата Комирнати/Oмикрон BA.1, 15/15 мкгчерез 4,7–11,5 месяца после получения третьей дозы. Медиана последующего наблюдения за участниками, получившими бустерную (четвертую) дозу препарата Комирнати/Oмикрон BA.1, составила не менее 1,7 месяца.

Общий профиль безопасности бустерной (четвертой) дозы препарата Комирнати /Омикрон BA.1 был аналогичен таковому бустерной (третьей) дозы препарата Комирнати. Наиболее частыми нежелательными реакциями у участников в возрасте старше 55 лет были боль в месте инъекции (> 50 %), повышенная утомляемость (> 40 %), головная боль (> 30 %), миалгия (> 20 %), озноб и артралгия (> 10 %). Новые нежелательные реакции для препарата Комирнати /Омикрон BA.1 выявлены не были.

Безопасность бустерной дозы препарата Комирнати/Омикрон BA.1 у лиц в возрасте от 18 до ≤ 55 лет экстраполирована на основании данных по безопасности, полученных в подгруппе из 315 взрослых лиц в возрасте от 18 до ≤ 55 лет, получивших бустерную (четвертую) дозу вакцины против штамма «омикрон» BA.1 (моновалентная вакцина) 30 мкг, после получения 3 доз препарата Комирнати. Наиболее частыми нежелательными реакциями у участников в возрасте от 18 до ≤ 55 лет были боль в месте инъекции (> 70 %), повышенная утомляемость (> 60 %), головная боль (> 40 %), миалгия (> 30 %), озноб (> 30 %) и артралгия (> 20 %).

Перечень нежелательных реакций из клинических исследований препарата Комирнати и препарата Комирнати/Омикрон BA.1 и пострегистрационного применения Комирнати у лиц в возрасте 12 лет и старше (в таблице)

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100), редко (≥ от 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

**Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований препарата Комирнати и препарата Комирнати/Омикрон BA.1 и пострегистрационного применения препарата Комирнати у лиц в возрасте 12 лет и старше**

| **Системно-органный класс** | **Очень часто****(≥ 1/10)** | **Часто****(≥ от 1/100 до < 1/10 )** | **Нечасто****(≥ от 1/1000 до < 1/100)** | **Редко****(≥ от 1/10000 до < 1/1000)** | **Очень редко****(< 1/10 000)** | **Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы |  |  | Лимфаденопатияа |  |  |  |
| Нарушения со стороны иммунной системы |  |  | Реакции гиперчувствительности (например, сыпь, кожный зуд, крапивницаб, ангионевротический отекб) |  |  | Анафилаксия |
| Нарушения метаболизма и питания |  |  | Снижение аппетита |  |  |  |
| Нарушения со стороны психики |  |  | Бессонница |  |  |  |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль |  | Заторможенность | Острый периферический паралич лицевого нервав |  | Парестезияг;гипестезияг |
| Нарушения со стороны сердца |  |  |  |  | Миокардитг, перикардитг |  |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Диареяг | Тошнота, рвотаг |  |  |  |  |
| Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей |  |  | Чрезмерное потоотделение,ночная потливость |  |  | Многоформная эритемаг |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Артралгия, миалгия |  | Боль в конечностид |  |  |  |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Боль в месте инъекции, повышенная утомляемость, озноб, пирексияе, отечность в месте инъекции | Покраснение в месте инъекции | Астения,общее недомогание, зуд в месте инъекции |  |  | Обширный отек конечности, в которую была введена вакцинаг,отечность лицаж |
| а. У участников, получивших бустерную дозу в исследовании 4, наблюдалась более высокая частота возникновения лимфаденопатии по сравнению с участниками, получившими 2 дозы (2,8 % по сравнению с 0,4 %).б. Категория частоты для нежелательных реакций «крапивница» и «ангионевротический отек» была «редко».в. В течение всего периода последующего наблюдения после завершения клинического исследования для оценки безопасности до 14 ноября 2020 года острый периферический паралич лицевого нерва был зарегистрирован у четырех участников в группе получения вакцины против COVID-19 на основе мРНК. Явление возникло на 37-й день после получения первой дозы (участник не получил вторую дозу) и на 3-й, 9-й и 48-й дни после получения второй дозы. В группе плацебо не было зарегистрировано ни одного случая острого периферического паралича лицевого нерва.г. Нежелательная реакция была отмечена после регистрации препарата.д. Реакция относится к той руке, в которую проводили инъекцию.е. Более высокая частота развития пирексии отмечалась после введения второй дозы препарата по сравнению с первой.ж. Отечность лица у вакцинированных, которым в анамнезе вводили дерматологические наполнители (филлеры), была отмечена в постмаркетинговом периоде. |

Описание отдельных нежелательных реакций

*Миокардит*

Риск возникновения миокардита после вакцинации препаратом Комирнати выше всего у мужчин более молодого возраста (см. раздел 4.4).

В двух больших европейских фармакоэпидемиологических исследованиях оценивался риск миокардита у мужчин молодого возраста после получения второй дозы препарата Комирнати. В одном исследовании было показано, что в течение 7 дней после получения второй дозы было зарегистрировано приблизительно 0,265 (95 % ДИ: 0,255–0,275) дополнительных случаев миокардита у мужчин в возрасте от 12 до 29 лет на 10 000 человек по сравнению с невакцинированными лицами. В другом исследовании в течение 28 дней после получения второй дозы было зарегистрировано 0,57 (95 % ДИ: 0,39–0,75) дополнительных случаев миокардита у мужчин в возрасте от 16 до 24 лет на 10 000 человек по сравнению с невакцинированными лицами.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**4.9 Передозировка**

Данные о передозировке имеются для 52 участников клинического исследования, которые из-за ошибки в разведении получили по 58 мкг препарата Комирнати. Вакцинированные не сообщали о повышении реактогенности или нежелательных реакциях.

В случае передозировки рекомендуется организовать мониторинг жизненно важных функций и, возможно, симптоматическое лечение.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: вакцины, другие вирусные вакцины.

Код ATХ J07BX03

*Механизм действия*

Модифицированная нуклеозидами матричная РНК в препарате Комирнати инкапсулирована в липидные наночастицы, которые обеспечивают доставку нереплицирующейся РНК в клетку-хозяина для временной экспрессии антигена S-белка коронавируса SARS‑CoV-2. мРНК кодирует «заякоренные» в мембранах полноразмерные S-белки с двумя точечными мутациями в центральной спирали. В результате замены этих двух аминокислот на пролин S-белок блокируется в предпочтительной в антигенном отношении конформации, предшествующей слиянию. Вакцина вызывает выработку нейтрализующих антител и клеточный иммунный ответ на антиген белка-шипа (S), что может способствовать защите от коронавирусной инфекции COVID-19.

Эффективность

*Комирнати с адаптированным штаммом «омикрон»*

Вывод об эффективности бустерной дозы препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5 сделан на основании данных по иммуногенности вакцины с адаптированным штаммом «омикрон BA.1».

*Комирнати/Омикрон BA.1*

*Относительная иммуногенность вакцины у участников в возрасте > 55 лет — после получения бустерной дозы препарата Комирнати/Омикрон BA.1 (четвертая доза)*В промежуточный анализ данных из подгруппы участников из исследования 4 (подисследование Е) были включены данные 610 взрослых участников в возрасте старше 55 лет, получивших три дозы Комирнати, которые получили какую-либо одну из указанных ниже вакцин в качестве бустерной (четвертой) дозы: Комирнати (30 мкг) или Комирнати/Омикрон BA.1, 15/15 мкг. Значения ССГ (соотношение средних геометрических) и частоты серологического ответа оценивали через 1 месяц после бустерной вакцинации препаратом Комирнати/Омикрон BA.1, 15/15 мкг до даты окончания сбора данных 16 мая 2022 г., что представляет медианное значение по меньшей мере 1,7 месяца последующего наблюдения после введения бустерной дозы. Бустерную дозу препарата Комирнати/Омикрон BA.1, 15/15 мкг вводили через 4,7–11,5 месяца (медиана 6,3 месяца) после введения третьей дозы.

Основной целью анализа была оценка большей эффективности в отношении уровня титра нейтрализующих антител и неменьшей эффективности в отношении частоты серологического ответа в виде выработки антител к штамму «омикрон», индуцированного дозой препарата Комирнати/Омикрон BA.1, 15/15 мкг, по сравнению с ответом, вызванным дозой Комирнати (30 мкг), введенной в качестве четвертой дозы, у участников в возрасте старше 55 лет, ранее получавших Комирнати.

Большая эффективность препарата Комирнати/Омикрон BA.1, 15/15 мкг по сравнению с Комирнати (30 мкг) была достигнута, поскольку нижняя граница двустороннего 95 % ДИ для средних геометрических значений (ССГ) составила > 1 (Таблица 2).

Серологический ответ определяется как достижение ≥ 4-кратного увеличения показателя относительно исходного уровня (до вакцинации в рамках исследования). Если значение исходного уровня ниже НПКО, результат анализа после вакцинации ≥ 4 × НПКО считается серологическим ответом.

Различие в процентных долях участников, у которых был достигнут серологический ответ на штамм «омикрон», между группой препарата Комирнати /Омикрон BA.1 (71,6 %) и группой Комирнати (57 %) составило 14,6 % (двусторонний 95 % ДИ: 4,0–24,9 %). Таким образом, критерий неменьшей эффективности был достигнут.

**Таблица 2. Подисследование E — соотношения средних геометрических титров для сравнения между группами вакцинации — участники без признаков инфекции в течение 1 месяца после получения четвертой дозы — расширенная когорта — подгруппа оценки иммуногенности — участники в возрасте старше 55 лет — популяция участников, подходящих для оценки иммуногенности**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Анализ** | **Группа вакцинации****(согласно рандомизации)** | **Временная точка отбора образцовa** | **Nб** | **CГТ (95 % ДИв)** | **ССГ****(95 % ДИг)** |
| Анализ на нейтрализующие антитела к коронавирусу SARS-CoV-2 — омикрон BA.1 — NT50 (титр) | Комирнати(30 мкг) | 1 месяц | 163 | 455,8 (365,9–567,6) |  |
| Комирнати /Омикрон BA.1,15/15 мкг | 1 месяц | 178 | 711,0(588,3–859,2) | 1,56(1,17–2,08) |
| Анализ на нейтрализующие антитела к коронавирусу SARS-CoV-2 — эталонный штамм — NT50 (титр) | Комирнати(30 мкг) | 1 месяц | 182 | 5998,1 (5223,6–6887,4) |  |
| Комирнати/Омикрон BA.1 (15/15 мкг) | 1 месяц | 186 | 5933,2 (5188,2–6785,2) | 0,99(0,82–1,20) |
| Сокращения: ДИ — доверительный интервал; ССГ — соотношение средних геометрических; СГТ — среднее геометрическое титра; НПКО — нижний предел количественного определения; связывание N‑белка — связывание нуклеопротеина коронавируса SARS-CoV-2; МАНК — метод амплификации нуклеиновых кислот; NT50 — титр нейтрализующих антител, обеспечивающий 50%-ное ингибирование; SARS‑CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2.Примечание. Подгруппа оценки иммуногенности — случайная выборка из 230 участников в каждой группе вакцинации, отобранных из расширенной когорты.Примечание. В анализ были включены участники без серологических или вирусологических признаков (до взятия образца крови через 1 месяц после вакцинации в рамках исследования) предшествующего инфекционного заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2 (т. е. отрицательный результат теста на антитела к N-белку (сыворотка крови) на момент вакцинации в рамках исследования и на визитах через 1 месяц после вакцинации в рамках исследования, отрицательный результат анализа МАНК (мазок из носа) на визите вакцинации в рамках исследования и любом незапланированном визите до взятия образца крови через 1 месяц после вакцинации в рамках исследования) и с отсутствием в анамнезе инфекции COVID-19.а. Время взятия образцов крови, определенное протоколом.б. n — количество участников с действительными и определенными результатами указанного анализа в конкретную временную точку отбора образцов.в. Значения СГТ и двусторонних 95 % ДИ рассчитывали путем возведения в степень среднего логарифма титров и соответствующих ДИ (на основе t-распределения Стьюдента). Результаты анализа ниже НПКО установлены на уровне 0,5 × НПКО.г. Значения ССГ и двусторонних 95 % ДИ рассчитывали путем возведения в степень средней разницы логарифмов титров (группа вакцинации в соответствующей строке — Комирнати (30 мкг)) и соответствующего ДИ (на основе t-распределения Стьюдента). |

*Комирнати 30 мкг*

Исследование 2 — это многоцентровое международное рандомизированное плацебо-контролируемое слепое для наблюдателя исследование фаз 1/2/3 по подбору дозы, выбору вакцины-кандидата и исследованию эффективности у участников в возрасте 12 лет и старше. Рандомизация проводилась со стратификацией по возрасту: с 12 до 15 лет, с 16 до 55 лет или 56 лет и старше, при этом по меньшей мере 40 % участников находились в группе ≥ 56 лет. Из исследования были исключены участники с ослабленным иммунитетом и лица с клинически или микробиологически подтвержденным диагнозом COVID-19. Участники со стабильным заболеванием в анамнезе, которое определяется как заболевание, не требующее значительных изменений в терапии или госпитализации при ухудшении в ходе 6 недель до включения в исследование, входили в ту же группу, что и участники с известной стабильной инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусом гепатита С (ВГС) или вирусом гепатита В (ВГВ).

*Эффективность у лиц в возрасте 16 лет и старше — после получения двух доз*

В части фазы 2/3 исследования 2, основанной на данных, собранных до 14 ноября 2020 года, примерно 44 000 участников были рандомизированы в равном соотношении и должны были получить 2 дозы вакцины против мРНК COVID-19 или плацебо. В анализ эффективности были включены участники, получившие вторую дозу вакцины в течение 19–42 дней после получения первой дозы. Большинство (93,1 %) вакцинированных пациентов получили вторую дозу через 19–23 дня после получения первой дозы. Планируется, что участники будут проходить последующее наблюдение для оценки безопасности и эффективности вакцины против COVID-19 в течение 24 месяцев после получения второй дозы. В клиническом исследовании участники должны были соблюдать минимальный интервал в 14 дней до и после введения вакцины против гриппа, чтобы получить либо плацебо, либо вакцину мРНК COVID-19. В клиническом исследовании участники должны были соблюдать минимальный интервал в 60 дней до или после получения продуктов крови/плазмы или иммуноглобулинов до завершения исследования, чтобы получить либо плацебо, либо вакцину мРНК COVID‑19.

В популяцию для анализа первичной конечной точки оценки эффективности входил 36 621 участник в возрасте 12 лет и старше (18 242 в группе получения вакцины против COVID-19 на основе мРНК и 18 379 в группе применения плацебо), у которых не наблюдались признаки предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 до 7-го дня после введения второй дозы. Кроме того, 134 участника были в возрасте от 16 до 17 лет (66 в группе получения вакцины против COVID-19 на основе мРНК и 68 в группе плацебо) и 1616 участников в возрасте 75 лет и старше (804 в группе вакцины против COVID-19 на основе мРНК и 812 в группе плацебо).

На момент анализа первичной конечной точки эффективности проводилось наблюдение за участниками в отношении симптоматического COVID‑19 в общей сложности 2214 человеко‑лет для вакцины мРНК COVID-19 и в общей сложности 2222 человека‑года в группе плацебо.

Значимые клинические отличия в общей эффективности вакцины у участников, которые имели риск развития тяжелой формы инфекции, вызванной COVID-19, в том числе с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями, повышающими риск развития тяжелой формы инфекции, вызванной COVID-19 (например, астма, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м2, хроническая болезнь легких, сахарный диабет, артериальная гипертензия), отсутствовали.

Информация об эффективности вакцины представлена в таблице 3.

**Таблица 3.** **Эффективность вакцины — первое проявление признаков COVID-19, начиная с 7-го дня после введения второй дозы, по возрастным подгруппам — участники без признаков инфекции до 7-го дня после введения второй дозы — популяция участников, подходящих для оценки эффективности (через 7 дней)**

| **Первое проявление признаков COVID-19 начиная с 7-го дня после введения второй дозы у участников без признаков предшествующей инфекции, вызванной SARS‑CoV-2\*** |
| --- |
| **Подгруппа** | **Вакцина против COVID‑19 на основе мРНК****Na = 18 198****Случаи****n1б****Времянаблюденияв (n2г)** | **Плацебо****Na = 18 325****Случаи****n1б****Времянаблюденияв (n2г)** | **Эффективность вакцины (%)****(95 % ДИ)д** |
| Все пациенты | 82,214 (17 411) | 1622,222 (17 511) | 95,0(90,0 – 97,9) |
| От 16 до 64 лет | 71,706 (13 549) | 1431,710 (13 618) | 95,1(89,6 – 98,1) |
| 65 лет и старше | 10,508 (3848) | 190,511 (3880) | 94,7(66,7 – 99,9) |
| От 65 до 74 лет | 10,406 (3074) | 140,406 (3095) | 92,9(53,1 – 99,8) |
| 75 лет и старше | 00,102 (774) | 50,106 (785) | 100,0( –13,1 – 100,0) |
| Примечание. Случаи были подтверждены методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ‑ПЦР) и по крайней мере 1 симптомом, соответствующим заболеванию COVID-19. [\*Определение случая: (по крайней мере 1 из следующих симптомов) лихорадка, впервые выявленный или усугубившийся кашель, впервые выявленное или усугубившееся затрудненное дыхание, озноб, впервые выявленная или усугубившаяся мышечная боль, впервые выявленная потеря вкуса или обоняния, воспалительный процесс в горле, диарея или рвота.]\* В анализ были включены участники без серологических или вирусологических признаков инфекции (до 7-го дня после получения последней дозы) предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 (т. е., отрицательный результат теста на антитела к N-белку [сыворотка крови] на визите 1 и отсутствие SARS-CoV-2 при обнаружении методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) [мазок из носа] на визитах 1 и 2), а также с отрицательным результатом анализа МАНК (мазок из носа) на любом незапланированном визите до 7-го дня после получения второй дозы.a. N — количество участников в указанной группе. б. n1 — количество участников, удовлетворяющих определению конечной точки.в. Общее время наблюдения для данной конечной точки в 1000 человеко-лет среди всех испытуемых в каждой группе риска достижения данной конечной точки. Период времени для исчисления случаев COVID-19 длится от 7-го дня после введения второй дозы до конца периода наблюдения.г. n2 — количество испытуемых, подверженных риску достижения конечной точки.д. Двусторонний доверительный интервал (ДИ) эффективности вакцины определяется на основе метода Клоппера — Пирсона с поправкой на время наблюдения. ДИ не скорректированы на множественность. |

Эффективность вакцины против COVID-19 на основе мРНК по сравнению с плацебо по предотвращению первого появления признаков COVID-19, начиная с 7-го дня после введения второй дозы, составила 94,6 % (95 % доверительный интервал от 89,6 до 97,6 %) среди участников в возрасте 16 лет и старше по сравнению с участниками с признаками предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 или без них.

Кроме того, анализ подгрупп для оценки первичной конечной точки оценки эффективности показал сходные оценочные значения для точки оценки эффективности среди представителей разного пола, этнических групп и участников с сопутствующими заболеваниями, связанными с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19.

Были выполнены анализы новых данных по эффективности с охватом дополнительных подтвержденных случаев заболевания COVID-19, зарегистрированных во время плацебо-контролируемого слепого периода последующего наблюдения, длившегося до 6 месяцев после введения второй дозы, в популяции для оценки эффективности.

Обновленные данные по эффективности вакцины представлены в таблице 4.

| **Таблица 4. Эффективность вакцины — первый случай заболевания COVID-19, начиная с 7-го дня после введения второй дозы, с распределением по возрастным подгруппам — участники без признаков инфекции SARS-CoV-2\* до 7-го дня после введения второй дозы — популяция с возможностью оценки эффективности (7 дней) в ходе плацебо-контролируемого слепого периода последующего наблюдения** |
| --- |
| **Подгруппа** | **Вакцина против COVID‑19 на основе мРНК****Na = 20 998****Случаи****n1б****Времянаблюденияв (n2г)** | **Плацебо****Na = 21 096****Случаи****n1б****Времянаблюденияв (n2г)** | **Эффективность вакцины (%)****(95 % ДИд)** |
| Все участникие | 776,247 (20 712) | 8506,003 (20 713) | 91,3(89,0 – 93,2) |
| От 16 до 64 лет | 704,859 (15 519) | 7104,654 (15 515) | 90,6(87,9 – 92,7) |
| 65 лет и старше | 71,233 (4192) | 1241,202 (4226) | 94,5(88,3 – 97,8) |
| От 65 до 74 лет | 60,994 (3350) | 980,966 (3379) | 94,1(86,6 – 97,9) |
| 75 лет и старше | 10,239 (842) | 260,237 (847) | 96,2(76,9 – 99,9) |
| Примечание. Подтвержденные случаи были установлены на основании результатов анализа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и по меньшей мере 1 симптома, соответствующего заболеванию COVID-19 (симптомы включали: лихорадку, впервые возникший или усилившийся кашель, впервые возникшую или усилившуюся одышку, озноб, впервые возникшую или усилившуюся боль в мышцах, впервые возникшую потеря вкуса или запаха, боль в горле, диарею, рвоту).\* В анализ были включены участники, у которых не было признаков инфекции SARS-CoV-2 в прошлом (т. е. отрицательный результат анализа на N-связывающие антитела [сыворотка крови] на визите 1 и отрицательный результат анализа методом МАНК на SARS-CoV-2 [мазок из носа] на визитах 1 и 2), а также отрицательный результат анализа методом МАНК (мазок из носа) на любом незапланированном визите до 7-го дня после введения второй дозы.а. N — количество участников в указанной группе.б. n1 — количество участников, соответствующих определению конечной точки.в. Общее время наблюдения в 1000 человеко-годах для конкретной конечной точки для всех участников в пределах каждой группы, имеющей риск достижения конечной точки. Период времени для регистрации случаев заболевания COVID-19 длится с 7-го дня после введения второй дозы до окончания периода наблюдения.г. n2 — количество участников, имеющих риск достижения конечной точки.д. Двусторонний 95 % доверительный интервал (ДИ) для эффективности вакцины получен с использованием метода Клоппера и Пирсона, скорректированного по времени наблюдения.е. Включены подтвержденные случаи у участников в возрасте от 12 до 15 лет: 0 случаев в группе вакцины против COVID‑19 на основе мРНК; 16 случаев в группе плацебо. |

По результатам анализов новых данных по эффективности эффективность вакцины против COVID-19 на основе мРНК в предотвращении первого случая заболевания COVID-19 с 7-го дня после введения второй дозы по сравнению с плацебо составляла 91,1 % (95 % ДИ от 88,8 до 93,0 %) у участников в популяции с возможностью оценки эффективности с признаками предшествующей инфекции SARS-CoV-2 или без них.

Кроме того, анализы новых данных по эффективности с распределением по подгруппам показали аналогичные точечные оценки эффективности для обоих полов, этнических групп, географического региона и участников с сопутствующими заболеваниями и ожирением, которые связаны с высоким риском тяжелой формы COVID-19.

*Эффективность против тяжелой формы COVID-19*

Анализы новых данных по эффективности для вторичных конечных точек подтверждают эффективность вакцины против COVID-19 на основе мРНК в предотвращении возникновения тяжелой формы заболевания COVID-19.

По состоянию на 13 марта 2021 г. эффективность вакцины против тяжелой формы заболевания COVID-19 показана только для участников с инфекцией SARS-CoV-2 в прошлом или без нее (таблица 5), поскольку количество случаев заболевания COVID-19 у участников без инфекции SARS-CoV-2 в прошлом было аналогично таковому у участников с инфекцией SARS-CoV-2 в прошлом или без нее как в группе вакцины против COVID-19 на основе мРНК, так и в группе плацебо.

| **Таблица 5. Эффективность вакцины — первый случай тяжелой формы заболевания COVID-19 у участников с инфекцией SARS-CoV-2 в прошлом или без нее по данным Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA)\* после введения первой дозы или с 7-го дня после введения второй дозы в ходе плацебо-контролируемого периода последующего наблюдения** |
| --- |
|  | **Вакцина против COVID‑19 на основе мРНК****Случаи****n1a****Времянаблюдения (n2б)** | **Плацебо****Случаи****n1a****Времянаблюдения (n2б)** | **Эффективность вакцины (%)****(95 % ДИв)** |
| После введения первой дозыг | 18,439д (22 505) | 308,288д (22 435) | 96,7(80,3 – 99,9) |
| 7 дней после введения второй дозыe | 16,522ж (21 649) | 216,404ж (21 730) | 95,3(70,9 – 99,9) |
| Примечание. Подтвержденные случаи были установлены на основании результатов анализа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и по меньшей мере 1 симптома, соответствующего заболеванию COVID-19 (симптомы включали: лихорадку, впервые возникший или усилившийся кашель, впервые возникшую или усилившуюся одышку, озноб, впервые возникшую или усилившуюся боль в мышцах, впервые возникшую потерю вкуса или запаха, боль в горле, диарею, рвоту).\* Тяжелое заболевание COVID‑19 по определению FDA представляет собой подтвержденное заболевание COVID‑19 в присутствии по меньшей мере одного из перечисленного ниже: * клинические признаки в состоянии покоя, указывающие на тяжелое системное заболевание (частота дыхания ≥ 30 дыханий в минуту, частота сердечных сокращений ≥ 125 ударов в минуту, сатурация кислородом ≤ 93% при дыхании комнатным воздухом на уровне моря или отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси < 300 мм рт. ст.);
* дыхательная недостаточность [определяется как потребность в высокопоточной оксигенации, неинвазивной вентиляции легких, механической вентиляции или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)];
* признаки шока (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорных средствах);
* значительная острая почечная, печеночная или неврологическая дисфункция;
* госпитализация в отделение интенсивной терапии;
* смерть.

а. n1 — количество участников, соответствующих определению конечной точки. б. n2 — количество участников, имеющих риск достижения конечной точки.в. Двусторонний доверительный интервал (ДИ) для эффективности вакцины получен с использованием метода Клоппера и Пирсона, скорректированного по времени наблюдения.г. Эффективность оценивалась в популяции всех пациентов с возможностью оценки эффективности, получивших первую дозу вакцины (модифицированная выборка «пациенты, которым назначено лечение»), которая включала всех рандомизированных участников, получивших по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата. д. Общее время наблюдения в 1000 человеко-годах для конкретной конечной точки для всех участников в пределах каждой группы, имеющей риск достижения конечной точки. Период времени для регистрации случаев заболевания COVID-19 длится с момента введения первой дозы до окончания периода наблюдения. е. Эффективность оценивалась в популяции с возможностью оценки эффективности (7 дней), которая включала всех подходящих для оценки рандомизированных пациентов, получивших все дозы (или дозу) исследуемого препарата согласно рандомизации в пределах предварительно установленного временного интервала, у которых не было других важных отклонений от протокола по результатам оценки врача.ж. Общее время наблюдения в 1000 человеко-годах для конкретной конечной точки для всех участников в пределах каждой группы, имеющей риск достижения конечной точки. Период времени для регистрации случаев заболевания COVID-19 длится с 7-го дня после введения второй дозы до окончания периода наблюдения. |

*Эффективность и иммуногенность у подростков в возрасте от 12 до 15 лет - после получения двух доз*

По результатам первичного анализа данных, полученных в исследовании 2 у подростков в возрасте от 12 до 15 лет (медианная продолжительность последующего наблюдения более 2 месяцев после введения дозы 2) без признаков предшествующего инфицирования, не было выявлено случаев среди 1005 участников, получавших вакцину, и было выявлено 16 случаев среди 978 участников, получавших плацебо. Точечная оценка для эффективности составляет 100 % (95 % доверительный интервал: 75,3–100,0). Что касается участников с признаками предшествующего инфицирования или без них, не было выявлено случаев среди 1119 пациентов, получавших вакцину, и было выявлено 18 случаев среди 1110 участников, получавших плацебо. Это также указывает на то, что точечная оценка для эффективности составляет 100 % (95 % доверительный интервал: 78,1–100,0).

Обновленные анализы эффективности были проведены с учетом дополнительных подтвержденных случаев COVID-19, обнаруженных в течение слепого плацебо-контролируемого наблюдения, что составляет до 6 месяцев после введения дозы 2 в популяции для оценки эффективности.

В обновленном анализе эффективности в исследовании 2 у подростков в возрасте от 12 до 15 лет без признаков предшествующего инфицирования случаев среди 1057 участников, получивших вакцину, не отмечалось, а среди 1030 участников, получивших плацебо, было зарегистрировано 28 случаев. Точечная оценка эффективности составляет 100 % (95 % доверительный интервал: 86,8–100,0). Среди участников с признаками предшествующего инфицирования или без них не было выявлено случаев среди 1119 участников, получавших вакцину, однако выявлено 30 случаев среди 1109 участников, получавших плацебо. Это также указывает на то, что точечная оценка для эффективности составляет 100 % (95 % доверительный интервал: 87,5–100,0).

В исследовании 2 анализ нейтрализующих титров SARS-CoV-2 через 1 месяц после введения второй дозы был проведен в случайно выбранной подгруппе участников, у которых не было серологических или вирусологических свидетельств перенесенной инфекции SARS CoV-2 в течение 1 месяца после приема второй дозы при сравнении ответа подростков от 12 до 15 лет (n = 190) и участников от 16 до 25 лет (n = 170).

Соотношение средних геометрических титров антител (СГТ АТ) в возрастной группе от 12 до 15 лет к возрастной группе от 16 до 25 лет составило 1,76 с двусторонним 95 % ДИ от 1,47 до 2,10. Таким образом, 1,5-кратный критерий не меньшей эффективности был соблюден, поскольку нижняя граница двухстороннего 95% доверительного интервала для соотношения средних геометрических [ССГ] была> 0,67.

*Иммуногенность у участников в возрасте 18 лет и старше — после получения бустерной дозы*

Эффективность бустерной дозы Комирнати была основана на оценке 50%-ных титров нейтрализующих антител (NT50) против SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020) в исследовании 2. В этом исследовании бустерную дозу вводили через 5–8 месяцев (медиана 7 месяцев) после введения второй дозы. В рамках исследования 2 сравнивали результаты анализа титров NT50 через 1 месяц после введения бустерной дозы с результатами через 1 месяц после введения первичной серии у лиц в возрасте от 18 до 55 лет без серологических или вирусологических признаков предшествующего инфицирования SARS CoV-2 в течение 1 месяца после введения бустерной дозы. Результаты этого сравнения продемонстрировали не меньшую эффективность как в случае соотношения средних геометрических (ССГ), так и в случае разницы в частоте выработки гуморального иммунного ответа. Гуморальный иммунный ответ участника определяли как достижение ≥ 4-кратного увеличения титров NT50 относительно исходного уровня (до введения первичной серии). Результаты этих анализов обобщены в таблице 6.

**Таблица 6. Анализ нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 — NT50 (титр)† (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) — сравнение показателей СГТ и частоты выработки гуморального иммунитета ответа через 1 месяц после введения бустерной дозы с показателями через 1 месяц после введения первичной серии - участники в возрасте от 18 до 55 лет без признаков инфицирования в течение 1 месяца после введения бустерной дозы\* — популяция участников для оценки иммуногенности, подходящих для оценки бустерной дозы±**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **n** | **1 месяц после бустерной дозы****(95 % ДИ)** | **1 месяц после первичной серии (95 % ДИ)** | **1 месяц после бустерной дозы/ 1 месяц после курса первичной серии (97,5 % ДИ)** | **Достижение цели не меньшей эффективности****(Д/Н)** |
|  **Среднее геометрическое 50%-ного титра нейтрализующих антител (СГТб)** | 212а | 2466,0б(2202,6–2760,8) | 750,6**б**(656,2–858,6) | 3,29в(2,77–3,90) | Дг |
| **Частота иммунного ответа (%) для 50%-ного титра нейтрализующихо антител†** | 200д | 199е99,5 % (97,2–100,0 %) | 196е98,0 % (95,0–99,5 %) | 1,5 %ж(от –0,7 до 3,7 %**з**) | Ди |
| Сокращения: ДИ — доверительный интервал; CСГ — соотношение средних геометрических; СГТ — среднее геометрическое титра; НПКО — нижний предел количественного определения; N-связывание —связывание с нуклеопротеином коронавируса SARS-CoV-2; МАНК — метод амплификации нуклеиновых кислот; NT50 — 50%-ный титр нейтрализующих антител; SARS‑CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2; Д/Н — да/нет.† Титр NT50 для SARS-CoV-2 определяли методом микронейтрализации вируса SARS-CoV-2 mNeonGreen. В анализе используется флуоресцентный репортерный вирус, полученный из штамма USA\_WA1/2020, а нейтрализация вирусов определялась на монослоях клеток Vero. Титр NT50 образца определяется как кратность разведения сыворотки крови, при которой нейтрализуется 50 % вируса.\* В анализ были включены участники без серологических или вирусологических признаков (в течение 1 месяца после получения бустерной дозы Комирнати) предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 (т. е. отрицательный результат на N-связывающие антитела [сыворотка] и отрицательный результат анализа на SARS-CoV-2 методом МАНК [мазок из носа]), а также был отрицательный результат анализа методом МАНК (мазок из носа) на любом незапланированном визите в течение 1 месяца после введения бустерной дозы.± Все подходящие участники, получившие 2 дозы Комирнати согласно исходной рандомизации, при этом 2 доза была введена в пределах предварительно установленного временного интервала (в течение 19–42 дней после введения дозы 1), которые получили бустерную дозу Комирнати, у которых был по меньшей мере 1 действительный и определенный результат оценки иммуногенности после введения бустерной дозы, при этом образец крови был взят в пределах соответствующего временного интервала (в течение 28–42 дней после получения бустерной дозы), и у которых не было других значимых отклонений от протокола по результатам оценки врача.a. n — количество участников с действительными и определенными результатами анализа в обеих временных точках взятия образцов в пределах временного интервала.б. Показатели CГТ и 2-сторонние 95 % ДИ рассчитывали путем возведения в степень среднего логарифма титров и соответствующих ДИ (на основе t-распределения Стьюдента). Результаты анализа ниже НПКО регистрировали как 0,5 × НПКО.в. Показатели ССГ и 2-сторонние 97,5 % ДИ рассчитывали путем возведения в степень средней разницы в логарифмах анализа и соответствующих ДИ (на основе t-распределения Стьюдента). г. Не меньшую эффективность подтверждают, если значение нижний предел 2-стороннего 97,5 % ДИ для ССГ составляет > 0,67, а точечная оценка CГС составляет ≥ 0,80.д. n — количество участников с действительными и определенными результатами анализа на исходном уровне, через 1 месяц после введения 2 дозы и через 1 месяц после введения бустерной дозы в пределах указанного временного интервала. Эти значения являлись знаменателями для расчета процентных показателей.е. Количество участников с серореакцией в конкретном анализа в конкретной временной точке введения дозы/взятия образцов. Точный 2-сторонний ДИ, рассчитанный на основе метода Клоппера и Пирсона.ж. Разница в долях, выраженная в процентах (через 1 месяц после получения бустерной дозы – через 1 месяц после получения дозы 2).з. Скорректированный 2-сторонний ДИ Вальда для разности долей, выраженный в процентах.и. Не меньшая эффективность признается, если нижний предел 2-стороннего 97,5 % ДИ для разницы в процентных показателях составляет > –10 %. |

*Относительная эффективность вакцины у участников в возрасте 16 лет и старше — после получения бустерной дозы*

В промежуточном анализе эффективности данных, полученных в исследовании 4, представлявшем собой плацебо-контролируемое исследование бустерной вакцинации и включавшем приблизительно 10 000 участников в возрасте 16 лет и старше, которые были набраны из исследования 2, оценивали подтвержденные случаи коронавирусной инфекции COVID-19, зарегистрированные в течение периода, начавшегося не ранее 7-го дня после бустерной вакцинации и длившегося до даты окончания сбора данных 5 октября 2021 г., что соответствует медиане периода последующего наблюдения после бустерной вакцинации 2,5 месяца. Бустерную дозу вводили через 5–13 месяцев (медиана 11 месяцев) после введения второй дозы. Оценивалась эффективность бустерной дозы Комирнати после первичного курса вакцинации по сравнению с бустерной дозой плацебо в группе участников, которые прошли только первичную вакцинацию.

Информация об относительной эффективности вакцины для участников в возрасте 16 лет и старше без предшествующих признаков инфекции SARS-CoV-2 представлена в таблице 7. Относительная эффективность вакцины у участников с признаками предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 или без них составляла 94,6 % (95 % доверительный интервал от 88,5 до 97,9 %), что аналогично эффективности, которая наблюдалось у участников без признаков предшествующего инфицирования. В группе Комирнати с 7-го дня после бустерной вакцинации было зарегистрировано 7 первичных случаев коронавирусной инфекции COVID 19, а в группе плацебо — 124 таких случая.

**Таблица 7. Эффективность вакцины — первый случай коронавирусной инфекции COVID-19 с 7-го дня после бустерной вакцинации — участники в возрасте 16 лет и старше, без признаков инфицирования — популяция, подходящая для оценки эффективности**

|  |
| --- |
| **Первый случай коронавирусной инфекции COVID-19 с дня 7 после введения бустерной дозы у участников без признаков предшествующего инфицирования SARS‑CoV‑2\*** |
|  | **Комирнати****Na=4695****Кол-во случаев****n1б****Время наблюденияв (n2г)** | **Плацебо****Na=4671****Кол-во случаев****n1б****Время наблюденияв (n2г)** | **Относительная эффективность вакциныд (%)****(95 % ДИе)** |
| Первый случай коронавирусной инфекции COVID-19 с 7-го дня после получения бустерной дозы | 60,823 (4659) | 1230,792 (4614) | 95,3(89,5–98,3) |

Примечание. Подтвержденные случаи были установлены на основании результатов анализа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и по меньшей мере 1 симптома, соответствующего коронавирусной инфекции COVID-19 (симптомы включали: лихорадку, впервые возникший или усилившийся кашель, впервые возникшую или усилившуюся одышку, озноб, впервые возникшую или усилившуюся боль в мышцах, впервые возникшую потерю вкуса или запаха, боль в горле, диарею, рвоту).

\* В анализ были включены участники без серологических или вирусологических признаков (до 7-го дня после бустерной вакцинации) предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 (т.е., отрицательный результат анализа на антитела к N-белку [сыворотка крови] на визите 1 и отсутствие SARS CoV-2 при обнаружении методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) (мазок из носа) на визите 1, а также с отрицательным результатом анализа МАНК (мазок из носа) на любом незапланированном визите до 7-го дня после бустерной вакцинации.

a. N — количество участников в указанной группе.

б. n1 — количество участников, соответствующих определению конечной точки.

в. Общая продолжительность наблюдения для указанной конечной точки в 1000 человеко-годах среди всех участников в каждой группе с риском достижения конечной точки. Период времени для регистрации случаев коронавирусной инфекции COVID-19 длится с 7-го дня после бустерной вакцинации до конца периода наблюдения.

г. n2 — количество участников, подверженных риску достижения конечной точки.

д. Относительная эффективность вакцины в группе бустерной дозы Комирнати по сравнению с группой плацебо (без бустерной дозы).

е. Двусторонний доверительный интервал (ДИ) для относительной эффективности вакцины определяется на основе метода Клоппера — Пирсона с поправкой на время наблюдения.

*Иммуногенность бустерной дозы после завершения первичной вакцинации другой зарегистрированной вакциной против COVID-19*

Выводы об эффективности бустерной дозы препарата Комирнати (30 мкг) у лиц, прошедших первичную вакцинацию другой зарегистрированной вакциной против COVID-19 (гетерологичная бустерная доза), сделаны на основании данных по иммуногенности, полученных в независимом открытом клиническом исследовании фазы 1/2 Национальных институтов здравоохранения (NIH) (NCT04889209), проведенном в Соединенных Штатах Америки. В этом исследовании взрослые пациенты (в возрасте от 19 до 80 лет), прошедшие первичную вакцинацию двумя дозами по 100 мкг вакцины Модерна (N = 51, средний возраст 54 года ± 17 лет), одной дозой вакцины компании Janssen (N = 53, средний возраст 48 лет ±14 лет) или двумя дозами по 30 мкг препарата Комирнати (N = 50, средний возраст 50 лет ±18 лет) по меньшей мере за 12 недель до включения в исследование и не имевшие инфекции SARS-CoV-2 в анамнезе, получили бустерную дозу препарата Комирнати (30 мкг). Бустерная доза препарата Комирнати вызывала 36-, 12- и 20-кратное увеличение значения ССГ титра нейтрализующих антител после получения первичных доз вакцины компании Janssen, вакцины Модерна и препарата Комирнати соответственно.

Применение гетерологичной бустерной дозы препарата Комирнати также оценивалось в исследовании CoV-BOOST (EudraCT 2021‑002175-19), представлявшем собой многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование фазы 2 по оценке вакцинации третьей бустерной дозой против COVID-19, в котором 107 взрослых участников (средний возраст 71 год, межквартильный размах от 54 до 77 лет) были рандомизированы по меньшей мере через 70 дней после получения 2 доз вакцины против COVID-19 производства компании AstraZeneca. После прохождения курса первичной вакцинации вакциной против COVID‑19 производства компании AstraZeneca (вирус дикого типа), кратность изменения значения ССГ NT50 нейтрализующих антител увеличилась в 21,6 раза после введения гетерологичной бустерной дозы Комирнати (n = 95).

*Дети*

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило выполнение обязательства по подаче результатов исследований препарата Комирнати у пациентов детского возраста для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 (сведения о применении препарата у пациентов детского возраста представлены в разделе 4.2).

*Условная регистрация*

Данный препарат был зарегистрирован по так называемой схеме «условной регистрации». Это означает, что ожидаются дополнительные данные для этого лекарственного препарата. Европейское агентство по лекарственным средствам будет изучать новую информацию по данному препарату по меньшей мере один раз в год и соответствующим образом обновлять Краткую характеристику лекарственного препарата (SmPC).

**5.2 Фармакокинетические свойства**

Неприменимо.

**5.3. Данные доклинической безопасности**

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований токсичности при многократном введении препарата, репродуктивной и эмбриофетальной токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Общая токсичность

У крыс, получавших Комирнати внутримышечно (3 полные дозы, рассчитанные для человека один раз в неделю, вызывая относительно более высокие уровни у крыс из-за различий в массе тела), наблюдались отечность и эритема в месте инъекции и увеличение количества лейкоцитов (включая базофилы и эозинофилы), соответствующие воспалительной реакции, а также вакуолизация гепатоцитов в области портальных трактов без признаков повреждения печени. Все эффекты были обратимыми.

Генотоксичность/канцерогенность

Исследования генотоксичности и канцерогенности не проводились. Ожидается, что компоненты вакцины (липиды и мРНК) не будут обладать генотоксическим потенциалом.

Репродуктивная токсичность

Репродуктивная и эмбриофетальная токсичность изучались у крыс в объединенном исследовании фертильности и эмбриофетальной токсичности, в котором самкам крыс внутримышечно вводили препарат Комирнати до спаривания и во время беременности (4 полные дозы для человека, приводящие к относительно более высоким уровням у крыс из-за различий в массе тела, в диапазоне между 21-м днем до спаривания и 20-м днем беременности). Нейтрализующие антитела к коронавирусу SARS-CoV-2 обнаруживались у самок-матерей до спаривания и вплоть до окончания исследования на 21-й постнатальный день, а также у плодов и потомства. Влияния вакцины на репродуктивную функцию самок, беременность или развитие эмбрионов, плодов или потомства выявлено не было. Данные о проникновении препарата Комирнати через плаценту или его выделении в молоко отсутствуют.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1. Перечень вспомогательных веществ**

((4-гидроксибутил)азанедиил)бис(гексан-6,1-диил)бис(2-гексилдеканоат) (ALC-0315)

2‑[(полиэтиленгликоль)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)

1,2-Дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ)

Холестерин

Трометамол

Трометамола гидрохлорид

Сахароза

Вода для инъекций

**6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

**6.3** **Срок годности**

Невскрытый флакон

*Замороженный флакон*

12 месяцев при хранении при температуре от –90 до –60 °C.

Вакцина поставляется в замороженном виде при температуре от –90 до –60 °C. Замороженную вакцину можно хранить при температуре от –90 до –60 °C или от 2 до 8 °C после получения.

При хранении в замороженном состоянии при температуре от –90 до –60 °C упаковки с 10 флаконами вакцины можно размораживать при температуре от 2 до 8 °C в течение 6 часов или отдельные флаконы можно размораживать при комнатной температуре (до 30 °C) в течение 30 минут.

*Размороженный флакон*

Хранение и транспортировка в течение 10 недель при температуре от 2 до 8 °C в течение срока годности длительностью 12 месяцев.

* При перемещении препарата на хранение при температуре от 2 до 8 °C обновленный срок годности необходимо записать на внешней картонной коробке, при этом вакцину следует использовать или утилизировать до истечения обновленного срока годности. Первоначальный срок годности должен быть зачеркнут.
* Если вакцина получена при температуре от 2 до 8 °C, ее следует хранить при температуре от 2 до 8 °C. Срок годности на внешней картонной коробке должен быть обновлен для отражения срока годности при хранении препарата в холодильнике, а первоначальный срок годности должен быть зачеркнут.

До использования невскрытые флаконы можно хранить до 12 часов при температуре от 8 до 30 °C.

Работа с размороженными флаконами может проводиться при комнатном освещении.

**После размораживания вакцину не следует повторно замораживать.**

*Обращение с вакциной при отклонениях температуры во время хранения в холодильнике*

* Данные о стабильности указывают на то, что вакцина в невскрытом флаконе стабильна в течение периода длительностью до 10 недель при хранении при температуре от –2 до 2 °C и в течение периода хранения длительностью 10 недель при температуре от 2 до 8 °C.
* Данные о стабильности указывают на то, что флакон можно хранить до 24 часов при температуре от 8 до 30 °C, включая 12 часов после первого прокола пробки.

Эта информация является рекомендацией только для медицинских работников на случай временных температурных отклонений.

Вскрытый флакон

Химическая и физическая стабильность во время использования была продемонстрирована в течение 12 часов при температуре от 2 до 30 °C, что включает до 6 часов времени транспортировки. С микробиологической точки зрения, за исключением случаев, когда метод вскрытия предупреждает риск микробиологического загрязнения, препарат следует использовать немедленно. Если вакцина не была использована немедленно, ответственность за время и условия хранения до момента использования несет пользователь.

Не применять по истечении срока годности.

**6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в морозильной камере при температуре от –90 до –60 °C.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Во время хранения необходимо свести к минимуму воздействие комнатного освещения и избегать прямого попадания солнечного или ультрафиолетового света.

Условия хранения лекарственного препарата после размораживания и первого вскрытия приведены в разделе 6.3.

Хранить в недоступном для детей месте!

**6.5 Форма выпуска и упаковка**

2,25 мл дисперсии в прозрачном многодозовом флаконе вместимостью 2 мл (стекло класса I), укупоренном пробкой (синтетическая бромбутиловая резина) и обжатом алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off» серого цвета. Каждый флакон содержит 6 доз (см. раздел 6.6).

10 флаконов или 195 флаконов помещают в картонную коробку.

**6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Инструкции по обращению

Для обеспечения стерильности приготовленной дисперсии препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5, ее приготовление должен выполнять квалифицированный медицинский специалист в асептических условиях.

|  |
| --- |
| **ПРОВЕРКА ФЛАКОНА ПРЕПАРАТА КОМИРНАТИ/ОМИКРОН BA.4-5, дисперсия для инъекций, 15/15 МКГ/дозА (ПАЦИЕНТЫ В ВОЗРАСТЕ 12 ЛЕТ И СТАРШЕ)** |
| **Комирнати/****Омикрон BA.4-5****Не разводить****Серая крышка** | * Проверьте, что на флаконе имеется пластиковая крышка серого цвета, этикетка имеет кайму серого цвета, а препарат называется «Комирнати/Омикрон BA.4-5, дисперсия для инъекций, 15/15 мкг/доза».
* Если на флаконе имеется пластиковая крышка серого цвета, этикетка имеет кайму серого цвета, а препарат называется «Комирнати, дисперсия для инъекций, 30 мкг/доза», см. Общую характеристику лекарственного препарата для этой лекарственной формы.
* Если на флаконе имеется пластиковая крышка фиолетового цвета, см. Общую характеристику лекарственного препарата Комирнати, концентрат для дисперсии для инъекций, 30 мкг/доза.
* Если на флаконе имеется пластиковая крышка оранжевого цвета, см. Общую характеристику лекарственного препарата Комирнати, концентрат для приготовления дисперсии для инъекций, 10 мкг/доза.
 |
| **ОБРАЩЕНИЕ С ПРЕПАРАТОМ КОМИРНАТИ/ОМИКРОН BA.4-5, дисперсия для инъекций, 15/15 МКГ/дозА (ПАЦИЕНТЫ В ВОЗРАСТЕ 12 ЛЕТ И СТАРШЕ)** |
|  **Хранить до 10 недель при температуре от 2 до 8 °C; обновить дату окончания срока годности на картонной коробке.** | * Если многодозовый флакон хранят в замороженном состоянии, его следует разморозить перед использованием. Замороженные флаконы размораживают при температуре от 2 до 8 °C; размораживание упаковки на 10 флаконов может занять 6 часов. Перед использованием убедитесь, что флаконы полностью разморожены.
* После помещения флаконов в условия хранения при температуре от 2 до 8 °C следует обновить дату окончания срока годности на картонной коробке.
* Невскрытые флаконы можно хранить до 10 недель при температуре от 2 до 8 °C; вакцину нельзя использовать после напечатанной на этикетке даты окончания срока годности (после слова «EXP»).
* В качестве альтернативы отдельные замороженные флаконы можно размораживать в течение 30 минут при температуре до 30 °C.
* До использования невскрытый флакон можно хранить до 12 часов при температуре до 30 °C. С размороженными флаконами можно работать при комнатном освещении.
 |
| **Аккуратно переверните 10 раз** | * Перед использованием аккуратно перемешайте содержимое флаконов, переворачивая их 10 раз. Не встряхивать.
* До перемешивания размороженная дисперсия может содержать непрозрачные аморфные частицы белого или почти белого цвета.
* После перемешивания вакцина должна представлять собой дисперсию белого или почти белого цвета без видимых частиц. Не используйте данную вакцину при наличии в ней частиц или в случае изменения ее цвета.
 |
| **ПРИГОТОВЛЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ДОЗ ПРЕПАРАТА КОМИРНАТИ /ОМИКРОН BA.4-5, дисперсия для инъекций, 15/15 МКГ/дозА, ПО 0,3 МЛ (ПАЦИЕНТЫ В ВОЗРАСТЕ 12 ЛЕТ И СТАРШЕ)** |
| **0,3 мл вакцины** | * В асептических условиях очищают пробку флакона одноразовым антисептическим тампоном.
* Извлекают 0,3 мл препарата Комирнати/Омикрон BA.4-5.

Для извлечения 6 доз из одного флакона следует использовать шприцы и (или) иглы с малым «мертвым» объемом. Малый «мертвый» объем шприца и иглы с малым «мертвым» объемом в совокупности должен составлять не более 35 мкл.При использовании стандартных шприцев и игл объема вакцины может не хватить для извлечения шестой дозы из флакона.* Объем каждой дозы вакцины должен составлять 0,3 мл.
* Если количества вакцины, оставшейся во флаконе, не хватает на полную дозу объемом 0,3 мл, флакон с оставшейся в нем вакциной утилизируют.
* Запишите на флаконе дату и время прокола пробки флакона. Неиспользованная вакцина подлежит утилизации спустя 12 часов после первого прокола пробки флакона.
 |

Утилизация

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

Для специальных лечебных учреждений.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн, США

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017-5755 США

Tел: 212-573-2323

Факс: 212-573-1895

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4

тел.: +7 (727) 250 09 16

факс: +7 (727) 250 42 09

электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

**10. Дата пересмотра текста**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

**Согласовано**

12.12.2022 09:14 Тулешов К.А.

12.12.2022 09:19 Кашкымбаева Лязят Рсымбековна

12.12.2022 09:24 Кабденов Алишер К

**Подписано**

12.12.2022 09:45 Байсеркин Бауыржан Сатжанович

