№ 143-НҚ от 18.04.2022

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | *Приложение 2*  **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.  № \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |
|  |  |  |

**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 (вакцина против COVID-19 на основе мРНК (модифицированная нуклеозидами)), 30 мкг/доза (0,3 мл), дисперсия для инъекций

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

2.1 Общее описание

Тозинамеран — это одноцепочечная 5’-кэпированная матричная РНК (мРНК), которая производится методом бесклеточной транскрипции *in vitro* из соответствующих матричных ДНК, кодирующих белок-шип (S) вируса SARS-CoV-2.

2.2 Качественный и количественный состав

Препарат выпускается в многодозовых флаконах. Не разводить перед использованием.

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

В одной дозе (0,3 мл) содержится 30 мкг тозинамерана — вакцины против COVID-19 (на основе мРНК (инкапсулированной в липидные наночастицы).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Дисперсия для инъекций, 30 мкг/доза (0,3 мл)

Дисперсия белого или почти белого цвета (pH: 6,9–7,9).

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1 Показания к применению**

Вакцина Комирнати, дисперсия для инъекций, 30 мкг/доза (0,3 мл), показана для активной иммунизации лиц в возрасте 12 лет и старше с целью профилактики заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2.

Применять вакцину следует в соответствии с официальными рекомендациями.

**4.2 Режим дозирования и способ применения**

**Режим дозирования**

*Лица в возрасте 12 лет и старше*

Комирнати вводят внутримышечно в виде курса первичной вакцинации из 2 доз (по 0,3 мл каждая). Вторую дозу рекомендуется вводить через 3 недели после первой дозы (см. разделы 4.4 и 5.1).

Бустерную дозу (третью дозу) Комирнати можно вводить внутримышечно по меньшей мере через 6 месяцев после введения второй дозы лицам в возрасте 18 лет и старше. Решение о том, когда и кому вводить третью дозу Комирнати, следует принимать на основании имеющихся данных об эффективности вакцины, с учетом ограниченного объема данных по безопасности (см. разделы 4.4 и 5.1).

Взаимозаменяемость Комирнати с вакцинами против COVID-19 других производителей для завершения первичного курса вакцинации или введения бустерной дозы (третьей дозы) не установлена. Лица, получившие одну дозу Комирнати, должны получить вторую дозу Комирнати для завершения курса первичной вакцинации, а также должны получать этот препарат при введении дополнительных доз. Дозы Комирнати, концентрат для дисперсии для инъекций, 30 мкг/доза, после разведения и Комирнати, дисперсия для инъекций, 30 мкг/доза (0,3 мл), считаются взаимозаменяемыми.

**Особые группы пациентов**

*Дети*

Для детей в возрасте от 5 до 11 лет (т. е. от 5 до младше 12 лет) имеется форма выпуска препарата для детей. Для получения подробных сведений см. Общую характеристику лекарственного препарата Комирнати, концентрат для приготовления дисперсии для инъекций, 10 мкг/доза.

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы для лиц пожилого возраста ≥ 65 лет не требуется. Безопасность и иммуногенность бустерной дозы (третьей дозы) Комирнати у лиц в возрасте 65 лет и старше определены на основе данных по безопасности и иммуногенности вакцины у взрослых в возрасте от 18 до 55 лет.

*Лица с сильно ослабленным иммунитетом в возрасте 12 лет и старше*

Третья доза может быть введена не менее чем через 28 дней после второй дозы лицам с сильно ослабленным иммунитетом (см. раздел 4.4).

**Способ применения**

Комирнати, дисперсия для инъекций, 30 мкг/доза (0,3 мл), следует вводить внутримышечно (см. раздел 6.6). Не разводить перед использованием.

Во флаконах Комирнати 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 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 описаны 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. Вторую дозу вакцины не следует вводить тем, у кого возникла анафилаксия после получения первой 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 миокардита или перикардита в целом.  
Работники здравоохранения должны быть осведомлены о признаках и симптомаx 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 третьей дозы Комирнати еще не определен.  
*Реакции, связанные с тревогой*

Реакции, связанные с тревогой, в том числе вазовагальные реакции (обморок), гипервентиляция 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 Комирнати может быть ниже.

Рекомендация рассмотреть третью дозу у лиц с тяжелым иммунодефицитом основана на ограниченных серологических данных из серии случаев в литературе, посвященных клиническому лечению пациентов с ятрогенным иммунодефицитом после трансплантации солидных органов (см. раздел 4.2).

*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 Комирнати не может защитить всех вакцинированных. Вакцинированные лица не могут быть в полной мере защищены до истечения 7 дней после получения второй дозы вакцины.

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

Исследования взаимодействия не проводились.

Одновременное введение Комирнати с другими вакцинами не исследовалось.

**4.6 Фертильность, беременность и лактация.**

*Беременность*

Большое количество данных наблюдений за беременными женщинами, вакцинированными 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 не свидетельствуют о наличии прямых или опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, эмбриофетального развития, родов или постнатального развития (см. раздел 5.3). Комирнати можно применять во время беременности.

*Кормление грудью*

Никакого воздействия на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не ожидается, поскольку системное воздействие Комирнати на женщин, кормящих грудью, незначительно. Данные наблюдения за женщинами, которые кормили грудью после вакцинации, не показали риска нежелательных эффектов у новорожденных или младенцев, находившихся на грудном вскармливании. Комирнати 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**

Комирнати 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 эффекты могут временно влиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

**4.8 Нежелательные реакции**

Краткое описание профиля безопасности

Безопасность Комирнати оценивалась у участников в возрасте 12 лет и старше в 2 клинических исследованиях, включавших 23 205 участников (в том числе 22 074 участника в возрасте 16 лет и старше и 1131 подростков в возрасте от 12 до 15 лет), которые получили хотя бы одну дозу Комирнати.

В целом профиль безопасности Комирнати при применении у подростков в возрасте от 12 до 15 лет был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у участников в возрасте 16 лет и старше.

Кроме того, 306 участников исследования фазы 3 в возрасте от 18 до 55 лет получили бустерную дозу (третью дозу) Комирнати приблизительно через 6 месяцев после введения второй дозы. Общий профиль безопасности бустерной дозы (третьей дозы) был аналогичен профилю, наблюдавшемуся после 2 доз.

*Участники в возрасте 16 лет и старше – после 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, наблюдаемому в общей популяции.  
*Подростки в возрасте от 12 до 15 лет — после 2 доз*

В анализе долгосрочного последующего наблюдения по безопасности в исследовании 2 участвовали 2260 подростков (1131 в группе Комирнати и 1129 в группе плацебо) в возрасте от 12 до 15 лет. Из них за 1559 подростками (786 в группе Комирнати и 773 в группе плацебо) проводилось наблюдение в течение ≥ 4 месяцев после получения второй дозы Комирнати. Оценка безопасности в рамках исследования 2 продолжается.

К наиболее частым нежелательным реакциям у подростков в возрасте от 12 до 15 лет, которые полу чили 2 дозы относились боль в месте инъекции (> 90 %), повышенная утомляемость и головная боль (> 70 %), миалгия и озноб (> 40 %), артралгия и пирексия (> 20 %).

*Участники в возрасте 18 лет и старше - после бустерной дозы (третьей дозы)*

Подгруппа участников исследования 2 фазы 2/3, включавшая 306 взрослых в возрасте от 18 до 55 лет, завершивших исходный курс из 2 доз, получили бустерную дозу (третью дозу) Комирнати приблизительно через 6 месяцев (диапазон: от 4,8 до 8,0 месяцев) после дозы 2.

Самыми 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%).

Перечень нежелательных реакций из клинических исследований и опыта пострегистрационного применения у лиц в возрасте 12 лет и старше (в таблице)

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований, перечислены ниже в соответствии с системно-органной классификацией и со следующими категориями частоты:

*очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 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 и пострегистрационного применения 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 (≥ 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 со стороны обмена веществ 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 и 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 (третью дозу), наблюдалась более высокая частота возникновения лимфаденопатии по сравнению с участниками, получившими 2 дозы (5,2 % 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 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 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» Комитета 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 Комирнати. Вакцинированные не сообщали о повышении реактогенности или нежелательных реакциях.

В случае передозировки рекомендуется 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 (тозинамеран) инкапсулирована в липидные наночастицы, которые позволяют доставлять нереплицирующуюся РНК в клетки-хозяева для управления временной экспрессией антигена SARS‑CoV-2. мРНК кодирует закрепленный на мембране полноразмерный S-белок с двумя точечными мутациями внутри центральной спирали. Мутация этих двух аминокислот в пролин блокирует S-белок в антигенно предпочтительной конформации, предшествующей слиянию. Вакцина вызывает выработку нейтрализующих антител и клеточный иммунный ответ на антиген белка-шипа (S), что может способствовать защите от заболевания COVID-19.

*Клиническая эффективность*

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 после 2 доз у лиц в возрасте 16 лет и старше*

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 2.

**Таблица 2.** **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 | 8  2,214 (17 411) | 162  2,222 (17 511) | 95,0  (90,0 – 97,9) |
| От 16 до 64 лет | 7  1,706 (13 549) | 143  1,710 (13 618) | 95,1  (89,6 – 98,1) |
| 65 лет и старше | 1  0,508 (3848) | 19  0,511 (3880) | 94,7  (66,7 – 99,9) |
| От 65 до 74 лет | 1  0,406 (3074) | 14  0,406 (3095) | 92,9  (53,1 – 99,8) |
| 75 лет и старше | 0  0,102 (774) | 5  0,106 (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 тысячах 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. | | | |

Во втором анализе первичной конечной точки 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 3.

| **Таблица 3. 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 | 77  6,247 (20 712) | 850  6,003 (20 713) | 91,3  (89,0 – 93,2) |
| От 16 до 64 лет | 70  4,859 (15 519) | 710  4,654 (15 515) | 90,6  (87,9 – 92,7) |
| 65 лет и старше | 7  1,233 (4192) | 124  1,202 (4226) | 94,5  (88,3 – 97,8) |
| От 65 до 74 лет | 6  0,994 (3350) | 98  0,966 (3379) | 94,1  (86,6 – 97,9) |
| 75 лет и старше | 1  0,239 (842) | 26  0,237 (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: лихорадка, впервые возникший или усилившийся кашель, впервые возникшая или усилившаяся одышка, озноб, впервые возникшая или усилившаяся боль в мышцах, впервые возникшая потеря вкуса или запаха, боль в горле, диарея, рвота).  \* 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 без признаков инфекции SARS-CoV-2 в прошлом или с такими признаками.

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 заболевания COVID-19.

*Эффективность против тяжелой формы заболевания 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 4), 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 4. 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 | 1  8,439д (22 505) | 30  8,288д (22 435) | 96,7  (80,3 – 99,9) |
| 7 дней после введения второй дозыд | 1  6,522ж (21 649) | 21  6,404ж (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: лихорадка, впервые возникший или усилившийся кашель, впервые возникшая или усилившаяся одышка, озноб, впервые возникшая или усилившаяся боль в мышцах, впервые возникшая потеря вкуса или запаха, боль в горле, диарея, рвота).  \* 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); * выраженное острое нарушение функции почек, печени или нервной системы; * 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 после 2 доз у подростков в возрасте от 12 до 15 лет*

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 геометрических средних [СГС] была> 0,67.

*Иммуногенность у участников в возрасте 18 лет и старше — после получения бустерной дозы (третья доза)*

Эффективность бустерной дозы Комирнати была основана на оценке 50%-ных титров нейтрализующих антител (NT50) против SARS-CoV-2 (USA\_WA1 / 2020). 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 геометрических средних (СГС), 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 5.

**Таблица 5. Анализ нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 — NT50 (титр)† (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) — сравнение показателеей 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 инфекцирования 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 | 199е  99,5 % (97,2–100,0 %) | 196е  98,0 % (95,0–99,5 %) | 1,5 %ж  (от –0,7 до 3,7 %**з**) | Ди |
| Сокращения: ДИ — доверительный интервал; CГС — соотношение геометрических средних; СГТ — среднее геометрическое титра; НПКО — нижний предел количественного определения; N-связывние —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 СГС 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 СГС 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 гуморальным иммунитетом ответом 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 меньшую эффективность подтверждают, если нижний предел 2-стороннего 97,5 % ДИ для разницы в процентных показателях составляет > –10 %. | | | | | |

*Дети*

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

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.

Токсичность в отношении репродуктивной функции

Репродуктивная и эмбриофетальная токсичность изучались у крыс в объединенном исследовании фертильности и эмбриофетальной токсичности, в котором самкам крыс внутримышечно вводили Комирнати до спаривания и во время беременности (4 полные дозы, рассчитанные 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 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 вакцины Комирнати через плаценту или ее 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**

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

**6.3** **Срок годности**

Невскрытый флакон

*Замороженный флакон*

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

Вакцина может поставляться 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 9 месяцев.

* При перемещении препарата на хранение при температуре от 2 до 8 °C обновленный срок годности необходимо записать на внешней картонной пачке, 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. Убедитесь, что срок годности на внешней картонной пачке обновлен и отражает срок годности при хранении препарата в холодильнике, а первоначальный срок годности 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.**

*Хранение вакцины при перепадах температуры после извлечения из морозильной камеры*

* 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 до 12 часов после первого прокола пробки.

Эта информация предназначена для медицинских работников только в случае временного отклонения температуры.

Вскрытый флакон

Химическая и физическая стабильность препарата была показана в течение 12 часов при температуре от 2 до 30 °C. 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 содержимого 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 раствора в прозрачном многодозовом флаконе вместимостью 2 мл (стекло класса I), укупоренном пробкой (синтетический бромбутиловый каучук) и обжатом алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off» серого цвета. Каждый флакон содержит 6 доз.

По 195 флаконов или 10 флаконов 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 Комирнати ее приготовление должен выполнять квалифицированный медицинский специалист в асептических условиях.

|  |  |
| --- | --- |
| **ПРОВЕРКА ДОЗЫ КОМИРНАТИ, дисперсия для инъекций, 30 мкг/доза (0,3 МЛ) (ПАЦИЕНТЫ В ВОЗРАСТЕ 12 ЛЕТ И СТАРШЕ)** | |
| **Серая крышка** | * Убедитесь, что флакон оснащен серой пластиковой крышкой. * 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 КОМИРНАТИ, дисперсия для инъекций, 30 мкг/доза (0,3 МЛ), ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ (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 пачке.** | * 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. Флаконы следует полностью разморозить перед их использованием. * После помещения флаконов в условия хранения при температуре от 2 до 8 °C следует обновить дату окончания срока годности на картонной пачке. * Невскрытые флаконы можно хранить до 10 недель при температуре от 2 до 8 °C в течение срока годности длительностью 9 месяцев. * 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** | * Аккуратно перемешайте содержимое флаконов путем их переворачивания 10 раз перед использованием. 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 ПО 0,3 МЛ КОМИРНАТИ, дисперсия для инъекций, 30 мкг/доза (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 Комирнати с помощью шприца.   Для извлечения 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.   * Объем каждой дозы вакцины должен составлять 0,3 мл. * Если количества вакцины во флаконе не хватает на полную дозу 0,3 мл, необходимо выбросить флакон, не используя остаток. * Неиспользованная вакцина подлежит утилизации спустя 12 часов после первого прокола пробки флакона. Запишите на флаконе дату и время 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**

18.04.2022 11:10 Балтабекова Динара Жумагалиевна

18.04.2022 11:35 Мукатаева Жанна Адильхановна

18.04.2022 14:41 Ержанова Сауле Амантаевна

**Подписано**

18.04.2022 16:56 Байсеркин Бауыржан Сатжанович