

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	3
2. OBIETTIVO E SCOPO	3
3. CAMPO DI APPLICAZIONE.....	3
4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI	4
5. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ	5
6. VACCINI COVID PER LA FASE I	5
7. MODALITÀ OPERATIVE.....	7
7.1 Punto di stoccaggio primario (HUB regionale)	7
7.2. Centri Spoke.....	8
7.3. Approvvigionamento e stoccaggio	8
7.4 Distribuzione e stoccaggio	8
7.5 Conservazione.....	9
7.6 Processo di scongelamento	9
7.7 Somministrazione.....	9
7.7.1 Accoglienza/accettazione	10
7.7.2 Counselling.....	10
7.7.3 Anamnesi pre-vaccinale e consenso informato.....	10
7.7.4 Ricostituzione del vaccino somministrazione della vaccinazione.....	11
7.7.5 Tracciabilità	12
7.7.6 DPI preparazione	12
7.7.7 Somministrazione	12
7.7.8 Smaltimento	13
7.8 Registrazione della vaccinazione.....	13
7.9 Periodo di osservazione	13
8. SORVEGLIANZA VACCINO COVID-19	13
9. RIFERIMENTI	13
9.1 Riferimenti bibliografici.....	13
9.2 Allegati.....	13

REVISIONE	DATA	REDATTO	VERIFICATO	APPROVATO
Rev.0 (Emissione)	30/12/2020	GdL	 Dott.ssa M. Quintili Direttore UOC SQRM	 Dott. A. Tanese <hr/>  Dott. M. Goletti

Gruppo di Lavoro

- M. Quintili, UOC Sicurezza Qualità Risk Management
- S. Caldarini, UOSD Pianificazione Acquisti e Monitoraggio Spesa Beni Sanitari
- A. Spadea, UOC Vaccinazioni e Vaccinazioni Internazionali
- A. Zoppegno, UOC Assistenza Infermieristica
- V. Caruso, UOC Assistenza Infermieristica
- S. Sergio, UOC Ingegneria Clinica
- E. Di Rosa, UOC Servizio di Igiene e Sanità Pubblica
- P. Chierchini, Area Direzione Ospedaliera
- R. Lucchetti, Area Governo della Rete

I. INTRODUZIONE

La pandemia da COVID-19 rappresenta una delle crisi più gravi a livello globale verificatesi nel corso dell'ultimo secolo. Il Governo Italiano ha seguito da vicino tutte le fasi per la messa a punto dei nuovi vaccini che possono contribuire alla protezione di individui e comunità, al fine di ridurre l'impatto della pandemia.

In data 24 dicembre 2020 è stata pubblicata la circolare del Ministero della Salute: "Raccomandazioni per l'organizzazione della campagna vaccinale contro SARS-CoV-2 e procedure di vaccinazione", di cui è parte integrante il modulo di consenso alla vaccinazione.

In data 29 dicembre 2020 è stato approvato con Determinazione n. G16441 dell'Area Farmaci e dispositivi della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio il "Piano Regionale Vaccinazione anti SARS-CoV2: prima fase".

In previsione della campagna vaccinale relativa al vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2, è necessario quindi definire modalità organizzative e operative per ciascuna delle fasi identificate dal piano vaccinale approvato con la Determina Regionale n° 21191 del 24.12.2020- Piano Regionale per la Vaccinazione anti SARS-CoV-2 - I Fase.

Il presente documento contiene gli indirizzi generali e le indicazioni per l'implementazione della vaccinazione anti SARS CoV-2/COVID-19 per la prima fascia di priorità di accesso con l'unico vaccino disponibile nel Lazio (Pfizer) – I Fase.

Sezioni integrative saranno sviluppate contestualmente alla messa a disposizione di nuovi vaccini (o nuove formulazioni vaccinali), per le fasi successive di somministrazione, o in risposta a nuovi impulsi da parte del Governo Nazionale.

2. OBIETTIVO E SCOPO

Lo scopo della presente istruzione operativa è quello di definire le modalità organizzative e operative per l'attuazione del Piano Aziendale per la Vaccinazione anti SARS-COV-2- così da garantire il rispetto di standard uniformi e attuare il monitoraggio dell'intervento di vaccinazione.

In particolare sono definite tutte le informazioni in merito allo stoccaggio, conservazione e modalità di somministrazione nelle sedi vaccinali.

In ulteriori Istruzioni Operative saranno disciplinate le modalità di distribuzione dei vaccini agli Spoke.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente Istruzione operativa viene applicata ai siti di somministrazione della Vaccinazione anti SARS-COV-2 della ASL Roma I.

La vaccinazione nella Fase I, secondo le indicazioni dei soggetti da vaccinare di cui alla nota regionale prot. 1065413 del 07.12.2020, è destinata al personale operante nelle strutture della ASL Roma I (dipendente e non, MMG, PLS, medici a convenzione, titolari e dipendenti delle farmacie pubbliche e private), al personale delle strutture private accreditate ed agli ospiti e al personale di RSA e case di riposo e secondo lo schema seguente:

1	Personale sanitario e sociosanitario dipendente	Direttamente coinvolto nell'assistenza (*)
		Non direttamente coinvolto nell'assistenza
2	Personale sanitario e sociosanitario non dipendente	Direttamente coinvolto nell'assistenza (*)
		Non direttamente coinvolto nell'assistenza
3	Personale sanitario e sociosanitario in formazione (specializzanti, tirocinanti, studenti)	Direttamente coinvolto nell'assistenza (*)
		Non direttamente coinvolto nell'assistenza

4	Personale sanitario e sociosanitario RSA	Che opera a contatto con ospiti RSA
		Che non opera a contatto con ospiti RSA
5	Ospiti RSA/Case di riposo	
6	MMG/PLS	
7	MMG/PLS in formazione	
8	Personale sanitario assistente dei MMG/PLS	
9	Personale non sanitario dipendente	Direttamente operante in contesti di assistenza (*) (**) (***)
		Non operante in contesti di assistenza
10	Personale non sanitario non dipendente	Direttamente operante in contesti di assistenza (*) (**) (***)
		Non operante in contesti di assistenza
11	Personale non sanitario assistente dei MMG/PLS	
12	Personale religioso	
13	Farmacisti	
14	Altri (mediatori culturali, associazioni interne)	Direttamente operante in contesti di assistenza (*)
		Non operante in contesti di assistenza
15	Veterinari	

(*) Assistenza a pazienti COVID - 19 e non COVID - 19

(**) Addetti ai servizi alberghieri (pulizia, mensa, lavanolo) e manutenzioni

(***) Include il personale direttamente addetto ai trasporti

4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

Pfizer COMIRNATY: Vaccino oggetto della campagna nella prima fase

Hub regionali: centri preposti alla ricezione dei vaccini da parte dell'azienda Pfizer, alla distribuzione dei vaccini e del materiale di supporto presso le sedi di somministrazione a gestione della ASL o ai centri Spoke di stoccaggio e somministrazione, alla distribuzione alle Unità Mobili preposte alla vaccinazione presso le RSA/Case di riposo

Centri Spoke: centri preposti alla ricezione e allo stoccaggio dei vaccini ricevuti dal centro Hub e alla somministrazione degli stessi al personale previsto dalla Fase I afferente al territorio di competenza della ASL Roma I.

Punto Vaccinale Ospedaliero (PVO), è il punto destinato alla somministrazione della vaccinazione agli operatori sanitari e sociosanitari e dei soggetti da vaccinare nella Fase I operanti all'interno dei presidi ospedalieri.

- P.O. San Filippo Neri, 2 piano Padiglione D,
- P.O. Santo Spirito, palestra cardiologica

Punto Vaccinale Territoriale (PVT), per la vaccinazione degli operatori sanitari e sociosanitari e dei soggetti da vaccinare nella Fase I che svolgono attività extra-ospedaliera

- Padiglione 90 S. Maria della Pietà
- Casa della Salute Prati Trionfale

Punto Vaccinale in Struttura Residenziale (PVSR), per la vaccinazione degli ospiti dei presidi residenziali

per anziani che è effettuata presso la struttura stessa mediante Unità Mobili di Vaccinazione.

Ambulatorio vaccinale. Luogo all'interno del Punto Vaccinale Ospedaliero o Territoriale dove viene eseguita la vaccinazione che può ospitare una o più linee vaccinali

5. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

Attività	Funzioni Farmacia	Unità vaccinale Infermiere/ Assistente Sanitario	Unità vaccinale Medico	Unità Vaccinale personale di accoglienza	Unità vaccinale Amministrativo	Spoke di stoccaggio e somministra- zione
Ricezione	R	I	I	I		R/C
Conservazione	R	C	I	I		R
Invio Spoke/PVO/PVT	R	C	C	I		I
Scongelamento	I	R	C	I		R
Accettazione vaccinandì	I	R	R	R	I	R
Consenso informato	I	R	R	C	C	I
Vaccinazione	I	R	R*	C	I	R
Osservazione	-	C	R	C	I	R
Rilascio certificato vaccinale	-	C	C	I	R	R
Registrazione anagrafica	I	C	C	I	R	R
Invio dati Regione	R	I	I	I	R	R
Invio Report ASL Roma I	I	I	I	I	I	R

R= Responsabile, R*= Responsabile per ambito di competenza C= Coinvolto, I= Informato

6. VACCINI COVID PER LA FASE I

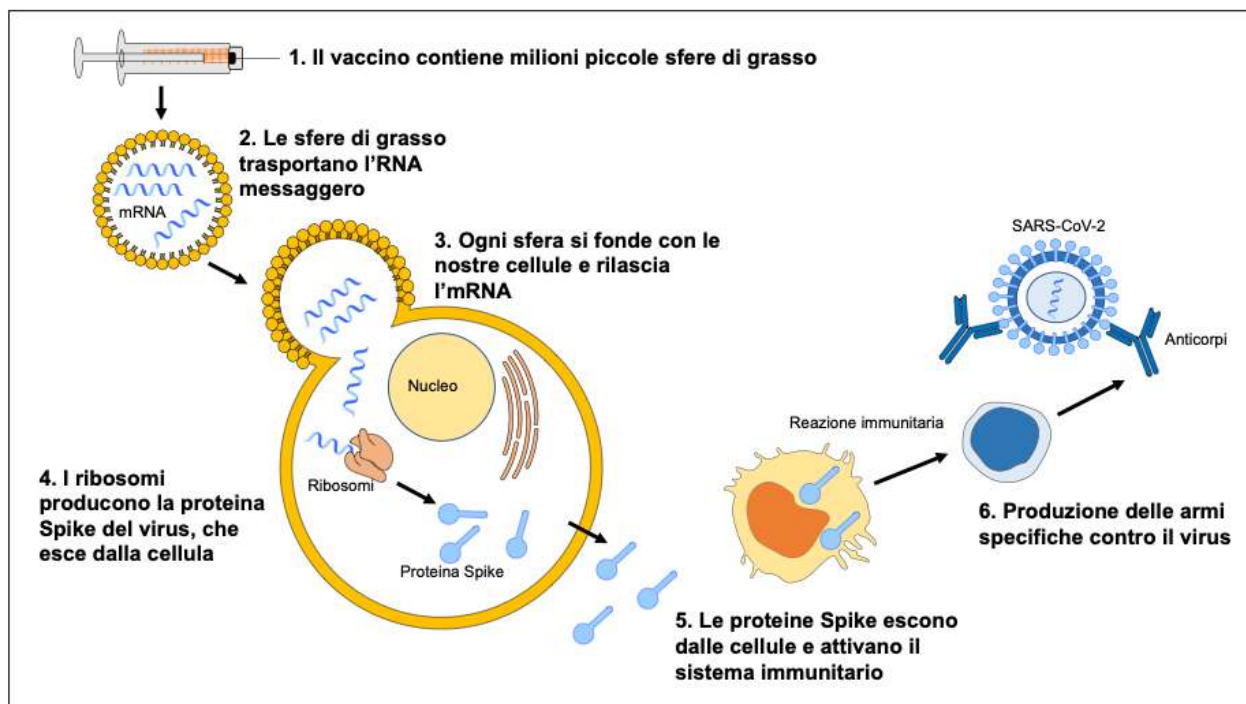
Il vaccino che viene somministrato è il COMIRNATY (Pfizer/Biontech), il primo vaccino che ha ricevuto la raccomandazione per l'autorizzazione all'immissione in commercio, condizionata, da parte di EMA, in data 21/12/2020.

L'RNA messaggero modificato a livello dei nucleosidi presente in Comirnaty è formulato in nanoparticelle lipidiche, per consentire il rilascio dell'RNA non replicante all'interno delle cellule ospiti e dirigere l'espressione transitoria dell'antigene S di SARS-CoV-2. L'mRNA codifica per una proteina S intera ancorata alla membrana, con due mutazioni puntiformi a livello dell'elica centrale. La mutazione di questi due aminoacidi in prolina stabilizza la proteina S in conformazione di prefusione, antigenicamente preferenziale.

COMIRNATY è un vaccino che contiene la sequenza genetica (mRNA) per la proteina Spike, che si trova sulla

superficie di SARS-CoV-2.

Il vaccino induce sia una risposta anticorpale neutralizzante che una risposta immunitaria cellulo-mediata verso l'antigene delle proteine spike (S), che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.



Il vaccino è indicato a partire dai 16 anni età.

COMIRNATY viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo di due dosi (da 0,3 mL ciascuna) a distanza di almeno 21 giorni l'una dall'altra.

I soggetti vaccinati potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino.

Il vaccino è controindicato in soggetti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto) e in soggetti che abbiano manifestato anafilassi alla prima dose di COMIRNATY.

Il vaccino non è controindicato per le persone che abbiano avuto un'infezione, sintomatica o meno, da SARS-CoV-2.

Il vaccino, infine, non è controindicato per le persone che abbiano avuto un'infezione, sintomatica o meno, da SARS-CoV-2, anche recente.

Non è richiesto di sottoporre a test di screening per SARS-CoV-2 una persona asintomatica prima di somministrare la vaccinazione.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è allegato al presente documento (all. 4) e disponibile sul sito aziendale www.aslroma1.it e sulla intranet aziendale.

Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comirnaty

Il principio attivo è un vaccino a mRNA contro COVID-19.

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 6 dosi da 0,3 mL, ciascuna contenente 30 microgrammi di mRNA, come da nuove indicazioni AIFA.

Gli altri componenti sono:

- ((4-idrossibutil)azanedil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
- 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
- 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)
- colesterolo
- potassio cloruro
- potassio diidrogeno fosfato
- sodio cloruro
- fosfato disodico diidrato
- saccarosio
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Comirnaty e contenuto della confezione

Il vaccino si presenta come una dispersione (pH: 6,9-7,9) di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino multidose da 6 dosi in flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo in gomma e cappuccio rimovibile in plastica con sigillo in alluminio.

Confezione da 195 flaconcini.

7. MODALITÀ OPERATIVE

Il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 è una sospensione per iniezione intramuscolare somministrata in due dosi da 0,3 mL ciascuna a 3 settimane di distanza l'una dall'altra.

Le confezioni di fiale di vaccino a dose multipla arrivano in contenitori termici con ghiaccio secco. Una volta ricevuti, si debbono rimuovere i cartoni delle fiale immediatamente dal contenitore termico e conservare a bassissima temperatura nell'ultracongelatore tra -60°C e -80°C.

7.1 Punto di stoccaggio primario (HUB regionale)

Il Comprensorio Santa Maria della Pietà (Piazza Santa Maria della Pietà, 5) è stato individuato dalla Regione Lazio come uno degli Hub regionali per lo stoccaggio del vaccino.

Come **centro Hub regionale** ha il compito di:

- **ricevere e stoccare** i vaccini che gli vengono consegnati direttamente dall'azienda farmaceutica Pfizer mediante il vettore indicato dalla Regione.
- **distribuire i vaccini e il materiale di supporto ai Centri Spoke** per procedere alla vaccinazione presso i punti di vaccinazione da loro individuati;
- **distribuire i vaccini ai punti di somministrazione a gestione diretta della ASL e alle Unità mobili** che somministrano il vaccino presso le RSA/Case di riposo che afferiscono territorialmente;
- **allestire un punto di** somministrazione del vaccino tra quelli a gestione diretta.

E' prevista la nomina di un **responsabile operativo** (Operations Manager) di HUB, incaricato della responsabilità della corretta esecuzione delle funzioni e dei compiti di cui sopra.

7.2 Centri Spoke

Sono stati identificati come **Spoke di stoccaggio e punti di somministrazione** le seguenti strutture private accreditate, tutte dotate (o in corso di acquisizione) dell'ultracongelatore tra -60°C e -80°C.:

1. Ospedale Cristo Re
2. Ospedale San Carlo di Nancy
3. Ospedale San Pietro Fatebenefratelli
4. Ospedale San Giovanni Calibita – FBF
5. IRCCS IDI
6. Casa di Cura Villa Tiberia Hospital
7. Casa di Cura Villa di Aurora

I Centri Spoke, afferenti all’HUB del Santa Maria della Pietà, hanno il compito di:

- **ricevere e stoccare** per il tempo necessario prima della somministrazione i vaccini ricevuti dal centro Hub utilizzando i metodi di conservazione a loro disposizione (ultracongelatori tra -60°C e -80°C e frigoriferi operanti a 2°-8°;
- procedere alla **somministrazione del vaccino** al personale previsto dalla fase I, afferente alla propria struttura ed a quelle individuate di pertinenza, nel rispetto delle procedure operative di cui al Piano di Vaccinazione Regionale e del debito informativo nei confronti della ASL e della Regione.

E’ prevista la nomina di un **responsabile operativo** (Operations Manager) di Spoke, incaricato della responsabilità della corretta esecuzione delle funzioni e dei compiti di cui sopra, e anche di:

- Monitorare giornalmente la produttività del punto vaccinale
- Garantire che venga raggiunto il target di vaccini del punto di somministrazione
- Comunicare eventuali elementi ostativi e problematiche all’Operation Manager di HUB

7.3. Approvvigionamento e stoccaggio

La fornitura dei vaccini, dei dispositivi per l’allestimento e somministrazione è fornita contestualmente al vaccino dal livello nazionale.

I dispositivi di protezione e il materiale necessario alle sedute vaccinali è fornito dalla strutture designate alla vaccinazione.

Gli **strumenti per la conservazione**, e il trasferimento dei vaccini dalla sede di conservazione ai siti di somministrazione (congelatori -75° e -80, frigoriferi a 2° e 8°, ghiaccio secco, ecc) **sono a carico della ASL**

I vaccini a mRNA necessitano di catena del freddo estrema (-20/-70°C) per la conservazione.

7.4. Distribuzione e stoccaggio

Lo stoccaggio e la distribuzione sono garantiti attraverso il modello HUB & Spoke.

I vaccini saranno consegnati dall’azienda produttrice all’HUB in box delle dimensioni di 23cm x 23 cm x 4 cm.

La gestione del vaccino nei punti di stoccaggio, compreso lo scongelamento, è a cura delle farmacie ospedaliere che si coordineranno con i responsabili dei Punti di Vaccinazione Ospedalieri e Territoriali per la verifica del rispetto della presente procedura e di procedure locali specifiche a garanzia del rispetto delle diverse fasi del processo.

Il vaccino viene distribuito in flaconcini multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio rimovibile in plastica con sigillo in alluminio, in confezioni che contengono 195 flaconcini.

7.5 Conservazione

Il vaccino deve essere conservato in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, nella confezione originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante la conservazione, deve essere ridotta al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitata l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

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

Secondo il programma di vaccinazione :

- Una volta estratti dal congelatore (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini devono essere immediatamente trasferiti in specifici contenitori (cool box) per il successivo trasporto presso i centri di somministrazione.
- I flaconcini, una volta estratti dal vassoio devono essere scongelati per l'uso.
- Dopo essere stati posizionati nei contenitori per il trasporto (ed essere stati quindi esposti a temperatura ambiente) i vassoi di flaconcini devono rimanere nel congelatore da trasporto per almeno 2 ore prima che sia possibile estrarli nuovamente. Una volta estratto dal congelatore, il vaccino chiuso può essere conservato prima dell'uso fino a 5 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, e quindi conservato nei frigoriferi presenti nei punti di vaccinazione identificati.
- Il trasporto è dal centro Hub di stoccaggio ai 4 siti aziendali di somministrazione avviene giornalmente con automezzi aziendali ed è effettuato con borse termiche, a temperatura controllata tra 2°C e 8 °C controllata con datalogger. Il trasporto ai 7 siti spoke di stoccaggio e somministrazione è effettuato dalla ditta di trasporti Traser a temperatura controllata -80°C con cadenza settimanale.

7.6 Processo di scongelamento

Per ottimizzare il tempo lavorativo del personale addetto alla vaccinazione e la quantità di dosi somministrate si consiglia la seguente modalità di scongelamento delle dosi:

- Utilizzare lo scongelamento a 25°C della durata di mezz'ora per scongelare le dosi da inoculare nelle successive tre ore sulla base dei volumi di prenotazioni registrate nella fascia oraria;
- Parallelamente scongelare a 2°-8°C per la durata di 3 ore le dosi da somministrare a partire da 3 ore successive all'apertura del punto di somministrazione fino alla chiusura sulla base dei volumi di prenotazione del giorno.

7.7 Somministrazione

Per garantire l'erogazione straordinaria di un elevato numero di dosi di vaccino in un periodo di tempo limitato, nel rispetto degli *standard* qualitativi dell'offerta vaccinale e dei requisiti minimi strutturali e tecnologici per le attività vaccinali previsti dalle normative regionali e nel rispetto dei requisiti richiesti per la prevenzione del Covid-19, la ASL Roma I ha identificato i propri punti di somministrazione :

- Punto Vaccinale Ospedaliero (PVO), è il punto destinato alla somministrazione della vaccinazione agli operatori sanitari e sociosanitari delle strutture sanitarie.
 - P.O. San Filippo Neri, 2 piano Padiglione D,
 - P.O. Santo Spirito, palestra cardiologica
- Punto Vaccinale Territoriale (PVT), per la vaccinazione degli operatori sanitari che svolgono attività extra-ospedaliera
 - Padiglione 90 S. Maria della Pietà
 - Casa della Salute Prati Trionfale
- Punto Vaccinale in Struttura Residenziale (PVSR), per la vaccinazione dei dipendenti e degli ospiti dei presidi residenziali per anziani che è effettuata presso la struttura stessa mediante Unità Mobili di Vaccinazione.

E' prevista la nomina di un responsabile operativo (Operations Manager) di Punto Vaccinale, incaricato della responsabilità della corretta esecuzione delle funzioni e dei compiti delle unità vaccinali, e anche di:

- Monitorare giornalmente la produttività del punto vaccinale
- Garantire che venga raggiunto il target di vaccini del punto di somministrazione
- Comunicare eventuali elementi ostativi e problematiche all'Operation Manager di HUB

All'interno di questi punti di somministrazione sono allestiti punti di manipolazione e di somministrazione nel rispetto di quanto previsto dal documento regionale per consentire il successivo processo vaccinale, articolato in:

- Accoglienza/accettazione
- Counselling
- Anamnesi pre-vaccinale e consenso informato
- Ricostituzione del vaccino Somministrazione della vaccinazione
- Registrazione della vaccinazione
- Periodo di osservazione.

7.7.1 Accoglienza/accettazione

A seconda dei punti di somministrazione e delle differenti modalità di erogazione dei vaccini (PVO, PVT, Spoke, Case di Riposo e RSA, unità mobili?), sono organizzati punti di accoglienza e accettazione finalizzati alla verifica del possesso del titolo per accedere ed alla preregistrazione.

7.7.2 Counselling

Lo scopo dell'intervento di counselling non è convincere, persuadere, consigliare o dare direttive, ma piuttosto facilitare.

L'intervento è centrato sulla persona, sulla specificità delle esperienze che racconta e dei problemi che pone, ma anche sulle risorse e sulle opportunità che emergono dalla sua narrazione.

L'obiettivo non è convincere, affermare il proprio punto di vista, prendere decisioni al posto di un'altra persona, "vincere" nella relazione, ma piuttosto mantenere la relazione per favorire la consapevolezza dei benefici e dei rischi della vaccinazione facilitare la scelta

L'attività di counselling è anticipata attraverso l'attività di comunicazione e informazione rivolte ai soggetti target già effettuata sul sito aziendale nella sezione specifica, così come per l'informativa relativa al consenso informato, che deve essere scaricato preventivamente, letto accuratamente per poi concordare l'appuntamento vaccinale.

7.7.3 Anamnesi pre-vaccinale e consenso informato

Particolare attenzione deve essere dedicata a questa fase per favorire il corretto arruolamento del personale da vaccinare e verificare la completa comprensione delle informazioni.

Queste due fasi sono disciplinate dall'utilizzo della modulistica fornita dal Gruppo di Lavoro dell'Osservatorio buone pratiche sulla sicurezza nella sanità" di Age.Na.S. n. di protocollo 2020/0007765 del 23/12/2020 (Allegato I). Tale documentazione sarà aggiornata nel corso della campagna vaccinale e ogni aggiornamento sarà prontamente oggetto di revisioni della presente istruzione operativa.

7.7.4 Ricostituzione del vaccino Somministrazione della vaccinazione

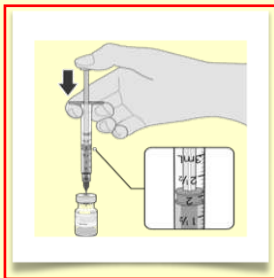
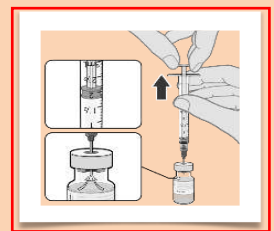
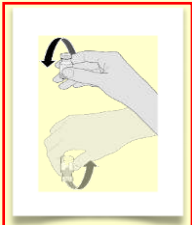
Manipolazione


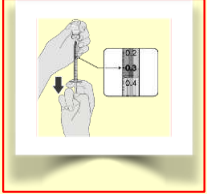
COMIRNATY deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

In questa fase, devono essere definiti giornalmente i preparatori che devono svolgere la prima fase di

scongelamento e diluizione del flacone. Questi saranno registrati su appositi moduli per la catena delle responsabilità e la tracciabilità della fase del processo.

- Il flaconcino multidose viene conservato in congelatore e deve essere scongelato prima della diluizione.
- I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 3 ore per scongelare una confezione da 195 flaconcini.
- E' necessario attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente, quindi deve essere capovolto delicatamente per 10 volte prima di procedere alla diluizione.
- Non deve essere agitato.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
-

<ul style="list-style-type: none"> • Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale . • È necessario attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente, quindi deve essere capovolto delicatamente per 10 volte prima di procedere alla diluizione. • Disinfettare con una garza imbevuta di alcool etilico al 70% l'elastomero della fiala e diluire con 1,8 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), utilizzando una siringa da 3ml, un ago calibro 21 Gauge o superiore e tecnica asettica. <p>Avvertenza: La soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) senza conservanti è il solo diluente che deve essere usato. Questo diluente non è fornito nella confezione del vaccino.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>La procedura di diluizione deve essere completata entro 2 ore dal momento in cui la fiala è stata scongelata o prelevata dal frigorifero a 2°C-8°C.</u> 	
<ul style="list-style-type: none"> • Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,8 mL di aria nella siringa del solvente vuota. • <i>Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,8 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino</i> 	
<ul style="list-style-type: none"> • Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare. • Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, gettare il vaccino diluito. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Dopo la diluizione, annotare adeguatamente data e ora di smaltimento sui flaconcini. • Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso. • Utilizzare entro 6 ore dalla diluizione 	
<ul style="list-style-type: none"> • Dopo la diluizione, la fiala contiene 6 dosi da 0,3 mL. • Disinfettare la superficie della fiala con una garza imbevuta di alcool etilico 70% e poi prelevare 0,45 mL, utilizzando una siringa da 1 mL con un ago calibro 23 o 25 Gauge. Siringa ed ago devo essere sterili. • Eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso premendo lentamente lo stantuffo in modo che la si allinei alla linea che segna 0,3 mL sulla siringa. • Rimuovere l'ago dalla fiala. • Preparare tutte e 6 le siringhe in continuità. 	

7.7.5 Tracciabilità

Allo scopo di assicurare la tracciabilità del vaccino, si deve registrare per ogni somministrazione effettuata: paziente, denominazione del medicinale, numero di lotto e data di scadenza del farmaco somministrato, operatore che ha effettuato la preparazione ed eventuali flaconi alienati per non conformità della diluizione.

7.7.6 DPI preparazione

Per la preparazione è necessario indossare i seguenti DPI:

- 1) Mascherina FFP2
- 2) Guanti sterili
- 3) Camice monouso

7.7.7 Somministrazione

COMIRNATY deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione. La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

Non iniettare il vaccino per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Per la somministrazione è necessario indossare i seguenti DPI:

- 1) Visiera o occhiali protettivi
- 2) Mascherina FFP2
- 3) Guanti
- 4) Camice monouso

7.7.8 Smaltimento

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

7.8 Registrazione della vaccinazione

Allo scopo di assicurare la tracciabilità del vaccino, per ogni giornata vaccinale è necessario garantire la registrazione delle somministrazioni effettuate.

Tale attività deve essere effettuata utilizzando la modulistica messa a disposizione dalla Regione Lazio e allegata alla presente Istruzione Operativa.

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

7.9 Periodo di osservazione

Completata la vaccinazione, il vaccinato deve essere edotto della necessità di un periodo di osservazione post vaccinale di almeno 15 minuti che potrà essere aumentato sulla base delle risultanze della valutazione pre-vaccinale.

8. SORVEGLIANZA VACCINO COVID-19

Le segnalazioni di eventuali reazioni avverse devono essere tempestivamente effettuate (entro 36 ore da quando il medico o l'operatore sanitario ne viene a conoscenza) direttamente online sul sito VigiFarmaco (<https://www.vigifarmaco.it/>) oppure compilando la scheda di segnalazione cartacea e inviandola al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax.

9. RIFERIMENTI

9.1 Riferimenti Bibliografici

- DOCUMENTO SIFO-SIFAP

- DOCUMENTO “Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 PIANO STRATEGICO Elementi di preparazione e di implementazione della strategia vaccinale”, del 12/12/2020, A cura del Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, AIFA

9.2 Allegati

- All. 1 Nota informativa vaccino
- All. 2 Anamnesi Vaccinale
- All.3 Consenso informato
- All. 4 Scheda tecnica vaccino (RCP) Comirnaty

All. 1 Nota Informativa

VACCINAZIONE ANTI-COVID-19 NOTA INFORMATIVA

1. Il vaccino “Pfizer-BioNTech COVID-19” è usato al fine di prevenire la malattia COVID-19 causata dal virus SARS-CoV-2.
2. Il vaccino induce il nostro organismo ad attivare un meccanismo di protezione (quale la produzione di anticorpi) capace di prevenire l’ingresso nelle nostre cellule del virus responsabile di COVID-19 e di prevenire quindi l’insorgere della malattia.
3. Il vaccino “Pfizer-BioNTech COVID-19” può essere somministrato a partire dai 16 anni d’età.
4. Il vaccino non può essere somministrato alle donne in gravidanza e in fase di allattamento.
5. Il vaccino è somministrato mediante iniezione nella parte alta del braccio.

Esso richiede 2 dosi, a distanza di 21 giorni l’una dall’altra.

È molto importante che Lei si ripresenti per la seconda somministrazione, altrimenti il vaccino potrebbe non funzionare.

Qualora dimenticasse di tornare alla data prestabilita per la seconda somministrazione si rivolga al suo Medico curante o alla struttura che le ha somministrato la prima dose.

6. Possono essere necessari fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino per sviluppare la protezione contro il COVID-19.

Il vaccino potrebbe non proteggere completamente tutti coloro che lo ricevono. Infatti l’efficacia stimata dalle sperimentazioni cliniche (dopo 10 due dosi di vaccino) è del 95% e potrebbe essere inferiore in persone con problemi immunitari.

Anche dopo somministrazione di entrambe le dosi del vaccino, **si raccomanda** di continuare a seguire scrupolosamente le *raccomandazioni delle autorità locali per la sanità pubblica*, al fine di prevenire la diffusione del COVID-19.

7. Il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 contiene un RNA messaggero che non può propagare se stesso nelle cellule dell’ospite, ma induce la sintesi di antigeni del virus SARS-CoV-2 (che esso stesso codifica).

Gli antigeni S del virus stimolano la risposta anticorpale del vaccinato con produzione di anticorpi neutralizzanti.

RNA messaggero è racchiuso in liposomi formati da ALC-0315 e ALC-0159 per facilitare l’ingresso nelle cellule

Il vaccino contiene inoltre altri eccipienti:

- 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
- colesterolo
- sodio fosfato bibasico diidrato
- fosfato monobasico di potassio
- cloruro di potassio
- cloruro di sodio
- saccarosio
- acqua per preparazioni iniettabili

8. Il vaccino può causare **reazioni avverse**.

Tali reazioni possono essere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10):

- dolore, arrossamento, gonfiore nel sito di iniezione
- stanchezza
- mal di testa
- dolori muscolari
- brividi
- dolori articolari
- febbre

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100):

- ingrossamento dei linfonodi

Rare

Sono state segnalate alcune rare gravi **reazioni allergiche** in seguito alla somministrazione del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 durante la vaccinazione di massa, al di fuori degli studi clinici.

I sintomi di una reazione allergica includono:

- orticaria (protuberanze sulla pelle che sono spesso molto pruriginose);
- gonfiore del viso, della lingua o della gola;
- respirazione difficoltosa.

In caso di sintomi gravi o sintomi che potrebbero essere correlati ad una reazione allergica, consultare immediatamente il proprio Medico curante o ricorrere a strutture di pronto soccorso.

Negli studi clinici non sono stati osservati decessi correlati alla vaccinazione.

L'elenco di reazioni avverse sovraesposto non è esaustivo di tutti i possibili effetti indesiderati che potrebbero manifestarsi durante l'assunzione del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19.

Se Lei manifesta un qualsiasi effetto indesiderato non elencato informi immediatamente il proprio Medico curante.

9. Non si può contrarre la malattia COVID-19 in seguito alla somministrazione del vaccino perché l'RNAm inoculato non può indurre la replicazione del virus.

10. Non è possibile al momento prevedere danni a lunga distanza.

AII. 2

ALLEGATO 2
 AL MODULO DI CONSENSO

**VACCINAZIONE ANTI-COVID-19
 SCHEDA ANAMNESTICA**

Da compilare a cura del *Vaccinando* e da riesaminare insieme ai *Professionisti Sanitari* addetti alla vaccinazione.

Nome e Cognome	Telefono		
	SI	NO	NON SO
Attualmente è malato?			
Ha febbre?			
Soffre di allergie al latte, a qualche cibo, a farmaci o ai componenti del vaccino? Se sì, specificare:.....			
Ha mai avuto una reazione grave dopo aver ricevuto un vaccino?			
Soffre di malattie cardiache o polmonari, asma, malattie renali, diabete, anemia o altre malattie del sangue?			
Si trova in una condizione di compromissione del sistema immunitario? (Esempio: cancro, leucemia, linfoma, HIV/AIDS, trapianto)?			
Negli ultimi 3 mesi, ha assunto farmaci che indeboliscono il sistema immunitario (esempio: cortisone, prednisone o altri steroidi) o farmaci antitumorali, oppure ha subito trattamenti con radiazioni?			
Durante lo scorso anno, ha ricevuto una trasfusione di sangue o prodotti ematici, oppure le sono stati somministrati immunoglobuline (gamma) o farmaci antivirali?			
Ha avuto attacchi di convulsioni o qualche problema al cervello o al sistema nervoso?			
Ha ricevuto vaccinazioni nelle ultime 4 settimane? Se sì, quale/i?			
Per le donne: - è incinta o sta pensando di rimanere incinta nel mese successivo alla prima o alla seconda somministrazione?			
- sta allattando?			

Specifichi di seguito i farmaci, ed in particolare quelli anticoagulanti, nonché gli integratori naturali, le vitamine, i minerali o eventuali medicinali alternativi che sta assumendo:

ANAMNESI COVID CORRELATA	Telefono		
	SI	NO	NON SO
Nell'ultimo mese è stato in contatto con una Persona contagiata da Sars-CoV2 o affetta da COVID-19?			
Manifesta uno dei seguenti sintomi:			
<ul style="list-style-type: none"> Tosse/raffreddore/febbre/dispnea o sintomi similinfluenzali? 			
<ul style="list-style-type: none"> Mal di gola/perdita dell'olfatto o del gusto? 			
<ul style="list-style-type: none"> Dolore addominale/diarrea? 			
Ha fatto qualche viaggio internazionale nell'ultimo mese?			
Test COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> Nessun test COVID-19 recente Test COVID-19 negativo (Data: _____) Test COVID-19 positivo (Data: _____) In attesa di test COVID-19 (Data: _____) 			

Riferisca eventuali altre patologie o notizie utili sul Suo stato di salute

AII.3

**VACCINAZIONE ANTI-COVID19
MODULO DI CONSENSO**

Nome e Cognome:

Data di nascita: ___/___/___ Luogo di nascita:.....

Residenza:..... Via/Piazza.....

Telefono:..... Tessera sanitaria (se disponibile):

Ho letto, mi è stata illustrata in una lingua nota ed ho del tutto compreso la *Nota Informativa* in Allegato 1, di cui ricevo copia.

Ho compilato in modo veritiero e ho riesaminato con il Personale Sanitario la *Scheda Anamnestica* in Allegato 2. In presenza di due Professionisti Sanitari addetti alla vaccinazione ho posto domande in merito al vaccino e al mio stato di salute ottenendo risposte esaurienti e da me comprese.

Sono stato correttamente informato con parole a me chiare, ho compreso i benefici ed i rischi della vaccinazione, le modalità e le alternative terapeutiche, nonché le conseguenze di un eventuale rifiuto o di una rinuncia al completamento della vaccinazione con la seconda dose.

Sono consapevole che qualora si verificasse qualsiasi effetto collaterale sarà mia responsabilità informare immediatamente il mio Medico curante e seguirne le indicazioni.

Accetto di rimanere nella sala d'aspetto per almeno 15 minuti dalla somministrazione del vaccino per assicurarsi che non si verifichino *reazioni avverse immediate*.

Acconsento ed autorizzo la somministrazione della vaccinazione mediante vaccino "Pfizer-BioNTech COVID-19".

Data e Luogo _____

Firma della Persona che riceve il vaccino o del suo Rappresentante legale

Rifiuto la somministrazione del vaccino "Pfizer-BioNTech COVID-19".

Data e Luogo _____

Firma della Persona che rifiuta il vaccino o del suo Rappresentante legale

Personale Sanitario che ha effettuato la vaccinazione

1. Nome e Cognome _____

Ruolo _____

Confermo che il *Vaccinando* ha espresso il suo consenso alla vaccinazione, dopo essere stato adeguatamente informato.

Firma _____

2. Nome e Cognome _____

Ruolo _____

Confermo che il *Vaccinando* ha espresso il suo consenso alla vaccinazione, dopo essere stato adeguatamente informato.

Firma _____

All. 4 Scheda regionale per invio dei dati di somministrazione

Dettagli operativi della vaccinazione	Sito di iniezione		LOT. N°	Data di scad.	Luogo di somministrazione	Data e ora di somministrazione	Firma Sanitario	
	1a dose	Braccio destro	Braccio sinistro					
	2° dose	Braccio destro	Braccio sinistro					



Rilevazione Somministrazione

Data di Somministrazione	Denominazione del Fornitore del Vaccino	Regione/PA	Codice Struttura (HSP11-11bis/STS11)	Denominazione Struttura											
27/12/2020	Pfizer/Biontech														
Fascia d'età	Totale	Sesso		Categoria							Dose		Donne in stato di gravidanza	Reazioni avverse immediate	
		Maschi	Femmine	Medici	Infermieri	Altri operatori sanitari e socio-sanitari	RSA Personale	RSA Ospiti	Anziani over 80	Altro	prima	seconda			
16-19															
20-29															
30-39															
40-49															
50-59															
60-69															
70-79															
80-89															
90+															
TOTALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA contro COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose da diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (0,45 mL) contiene 5 dosi da 0,3 mL dopo la diluizione.

Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di vaccino a mRNA contro COVID-19 (incapsulato in nanoparticelle lipidiche).

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 16 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni

Comirnaty viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna) a distanza di almeno 21 giorni l'una dall'altra (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Non sono disponibili dati sull'intercambiabilità di Comirnaty con altri vaccini contro COVID-19 per completare il ciclo di vaccinazione. I soggetti che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty devono ricevere una seconda dose di Comirnaty per completare il ciclo di vaccinazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Comirnaty nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni non sono state ancora stabilite. I dati disponibili sono limitati.

Anziani

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

Modo di somministrazione

Comirnaty deve essere somministrato per via intramuscolare.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

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

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi alla prima dose di Comirnaty.

Reazioni correlate all'ansia

In associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Comirnaty potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

Durata della protezione

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino.

Eccipienti

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza potassio'.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Comirnaty durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i potenziali benefici sono superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto.

Allattamento

Non è noto se Comirnaty sia escreto nel latte materno.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty è stata valutata in soggetti di età pari o superiore a 16 anni nel corso di 2 studi clinici che hanno coinvolto 21.744 partecipanti i quali hanno ricevuto almeno una dose di Comirnaty.

Nello Studio 2, un totale di 21.720 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty, mentre un totale di 21.728 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20.519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, la sicurezza è stata valutata in un totale di 19.067 partecipanti (9.531 trattati con Comirnaty e 9.536 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, per almeno 2 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty. Erano inclusi un totale di 10.727 partecipanti (5.350 trattati con Comirnaty e 5.377 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 8.340 partecipanti (4.181 trattati con Comirnaty e 4.159 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

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

Tabella delle reazioni avverse riportate negli studi clinici

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

molto comune ($\geq 1/10$),

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

molto raro ($< 1/10.000$),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse riportate negli studi clinici con Comirnaty

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia		
Disturbi del sistema immunitario					Anafilassi, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici			Insomnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Paralisi facciale periferica acuta [†]	
Patologie gastrointestinali		Nausea			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia*, tumefazione in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione	Malessere, prurito in sede di iniezione		

*È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose.

[†]Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza a oggi, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA contro COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.

Il profilo di sicurezza in 545 soggetti trattati con Comirnaty, risultati positivi al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, codice ATC: J07BX

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

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

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni

Nella parte di fase 2/3, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA contro COVID-19 oppure placebo, a distanza di 21 giorni. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima. È previsto il follow-up dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA contro COVID-19.

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

Efficacia contro COVID-19

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

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbidità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

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

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	Vaccino a mRNA contro COVID-19 N ^a = 18.198 casi n1 ^b Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 18.325 casi n1 ^b Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	Efficacia del vaccino % (IC al 95%) ^f
Tutti i soggetti ^e	8 2.214 (17.411)	162 2.222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1.706 (13.549)	143 1.710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante test di

amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) [tamponi nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tamponi nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1.000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i soggetti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- d. n2 = numero di soggetti a rischio per l'endpoint.
- e. Non sono stati identificati casi confermati nei partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni.
- f. L'intervallo di confidenza (IC) per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

Nella seconda analisi primaria, in confronto al placebo, l'efficacia del vaccino a mRNA contro COVID-19 nei soggetti con prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto ai soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2, è risultata pari al 94,6% (intervallo di credibilità al 95% compreso fra 89,9% e 97,3%) nella fascia d'età ≥ 16 anni.

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

Popolazione pediatrica

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterolo

Potassio cloruro

Potassio diidrogeno fosfato

Sodio cloruro

Fosfato disodico diidrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 6 mesi a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Una volta estratto dal congelatore, il vaccino chiuso può essere conservato prima dell'uso fino a 5 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, e fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Una volta estratti dal congelatore (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperatura ambiente (<25 °C) per un massimo di 5 minuti per consentire il trasferimento fra ambienti a temperatura ultra-bassa. Dopo essere stati nuovamente trasferiti in congelatore in seguito all'esposizione a temperatura ambiente, i vassoi di flaconcini devono rimanere in congelatore per almeno 2 ore prima che sia possibile estrarli nuovamente.

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 6 ore a una temperatura compresa tra 2 e 30 °C in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene

utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

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

Quando si è pronti a scongelare o utilizzare il vaccino

- Una volta estratti dal congelatore (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperatura ambiente (<25 °C) per un massimo di 3 minuti per consentire l'estrazione dei flaconcini o il trasferimento fra ambienti a temperatura ultra-bassa.
- Quando un flaconcino viene estratto dal vassoio, deve essere scongelato per l'uso.
- Dopo essere stati nuovamente trasferiti in congelatore in seguito all'esposizione a temperatura ambiente, i vassoi di flaconcini devono rimanere in congelatore per almeno 2 ore prima che sia possibile estrarli nuovamente.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio rimovibile in plastica con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 5 dosi.

Confezione da 195 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

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

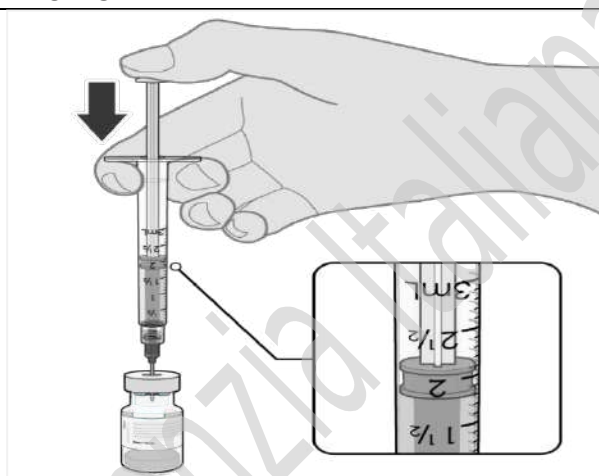
SCONGELAMENTO PRIMA DELLA DILUIZIONE



**Non più di
2 ore a
temperatura
ambiente
(fino a 30 °C)**

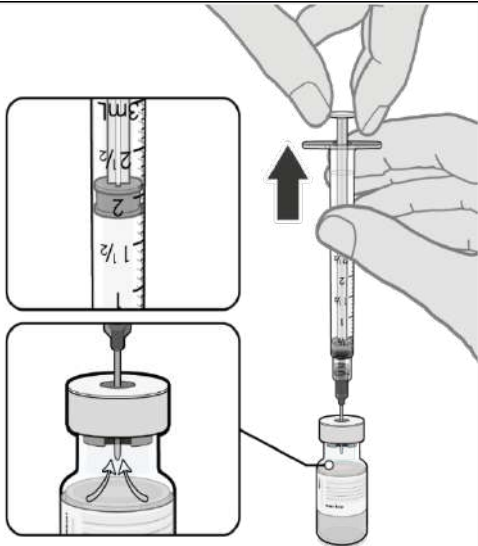
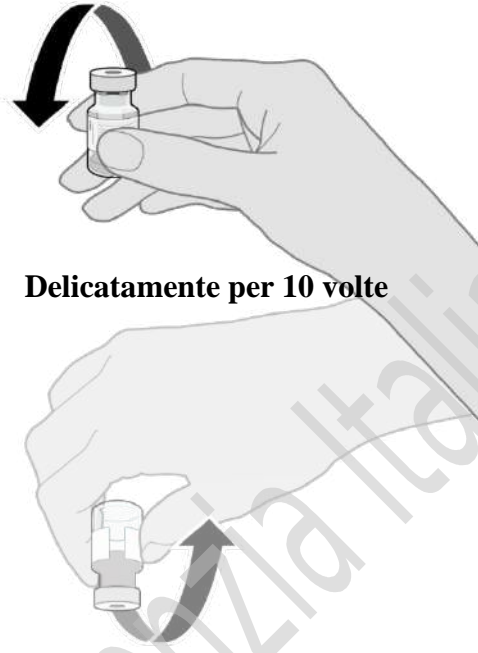
- Il flaconcino multidose viene conservato in congelatore e deve essere scongelato prima della diluizione. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 3 ore per scongelare una confezione da 195 flaconcini. In alternativa, è possibile scongelare i flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C per l'uso immediato.
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente, quindi capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.


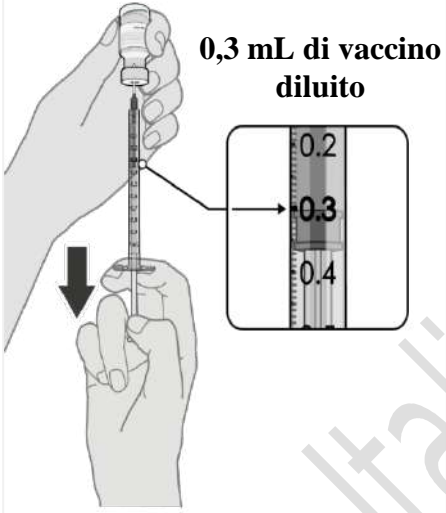
DILUIZIONE



**1,8 mL di soluzione iniettabile di
sodio cloruro allo 0,9%**

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.

 <p>Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,8 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,8 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
 <p>Delicatamente per 10 volte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare. • Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, gettare il vaccino diluito.

 <p>Annotare adeguatamente data e ora di smaltimento. Utilizzare entro 6 ore dalla diluizione</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dopo la diluizione, annotare adeguatamente data e ora di smaltimento sui flaconcini. • Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.
PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY	
 <p>0,3 mL di vaccino diluito</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,25 mL, corrispondenti a 5 dosi da 0,3 mL. Aspirare la dose necessaria da 0,3 mL di vaccino diluito utilizzando un ago sterile. • Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 6 ore dalla diluizione.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 90840
Fax: +49 6131 9084390
info@biontech.de

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

EU/1/20/1528

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Germania

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burt Road
Andover, MA 01810
Stati Uniti

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

Alla luce della dichiarata emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale, e al fine di garantire una fornitura tempestiva, questo medicinale è soggetto a una deroga di durata limitata che consente di fare affidamento sui test di controllo dei lotti condotti nel(i) sito(i) registrato(i) situato(i) in un paese terzo. La validità di questa esenzione termina il 31 agosto 2021. L'implementazione delle disposizioni UE in materia di controllo dei lotti, comprese le necessarie variazioni dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere completata al massimo entro il 31 agosto 2021 in linea con il piano concordato per questo trasferimento di test. Le relazioni sullo stato di avanzamento devono essere presentate il 31 marzo 2021 e devono essere incluse nella domanda di rinnovo annuale.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a(4) del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per completare la caratterizzazione del principio attivo e del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire dati supplementari.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: 31 marzo 2021
Per garantire una qualità costante del prodotto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive per migliorare la strategia di controllo, tra cui le specifiche del principio attivo e del prodotto finito.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: 31 marzo 2021
Per garantire la coerenza del processo di produzione del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire ulteriori dati di validazione.	Marzo 2021
Per confermare il profilo di purezza, garantire un controllo di qualità approfondito e assicurare l'uniformità tra i vari lotti lungo tutto il ciclo di vita	Luglio 2021. Relazioni

Descrizione	Tempistica
del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive sul processo di sintesi e sulla strategia di controllo per l'eccipiente ALC-0315.	intermedie: gennaio 2021, aprile 2021
Per confermare il profilo di purezza, garantire un controllo di qualità approfondito e assicurare l'uniformità tra i vari lotti lungo tutto il ciclo di vita del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire informazioni aggiuntive sul processo di sintesi e sulla strategia di controllo per l'eccipiente ALC-0159.	Luglio 2021. Relazioni intermedie: gennaio 2021, aprile 2021
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di Comirnaty, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire la relazione finale sullo studio clinico relativa allo studio C4591001 randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore.	Dicembre 2023

Agenzia Italiana del Farmaco