

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je večodmerna viala z vijolično zaporko, ki jo je treba pred uporabo razredčiti.

Ena viala (0,45 ml) po redčenju vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

En odmerek (0,3 ml) vsebuje 30 mikrogramov tozinamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (vdelano v lipidne nanodelce).

Tozinameran je enoverižna, informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5' koncu, izdelana z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (S (spike) protein) virusa SARS-CoV-2.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za disperzijo za injiciranje (sterilni koncentrat)
Cepivo je bela do belkasta zamrznjena disperzija (pH: 6,9–7,9).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2, pri posameznikih, starih 12 let ali več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Primarna serija cepljenja

Posamezniki, stari 12 let ali več

Cepivo Comirnaty se daje intramuskularno po razredčitvi kot primarna serija 2 odmerkov (vsak po 0,3 ml). Drugi odmerek je priporočljivo dati 3 tedne po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 12 let ali več

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče najmanj 28 dni po drugem odmerku dati tretji odmerek kot del primarne serije (glejte poglavje 4.4).

Zamenljivost

Medsebojna zamenljivost cepiva Comirnaty s cepivi proti COVID-19 drugih proizvajalcev za dokončanje primarne serije cepljenja ni dokazana. Posamezniki, ki so prejeli odmerek cepiva Comirnaty, naj prejmejo še drugi odmerek cepiva Comirnaty, da zaključijo primarno serijo cepljenja.

Odmerki cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje po redčenju (na voljo v viali z vijolično zaporko) in cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje (na voljo v viali s sivo zaporko) veljajo za medsebojno zamenljive.

Poživitveni odmerek

Posameznikom, starim 12 let ali več, je treba intramuskularno dati poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, lahko že 3 mesece po primarni seriji cepljenja s cepivom Comirnaty.

Cepivo Comirnaty se lahko da kot poživitveni odmerek tudi posameznikom, starim 18 let ali več, ki so prejeli primarno serijo cepljenja, sestavljeno iz drugega mRNK cepiva ali cepiva z adenovirusnim vektorjem.

Pediatrična populacija

Na voljo je pediatrična formulacija za otroke, stare od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let). Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje.

Varnost in učinkovitost cepiva Comirnaty pri otrocih, starih manj kot 5 let, še nista bili dokazani.

Starejša populacija

Odmerka pri starejših posameznikih (≥ 65 let) ni treba prilagajati.

Način uporabe

Cepivo Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je treba dati intramuskularno po redčenju (glejte poglavje 6.6).

Po redčenju vsebujejo viala cepiva Comirnaty 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene viala je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viala. Ne glede na vrsto injekcijske brizge in igle:

- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Prednostno mesto je deltoidna mišica nadlakti.

Cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva se ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Za varnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede odtaljevanja, rokovanja in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Splošna priporočila

Preobčutljivost in anafilaksija

Poročali so o primerih anafilaksije. Za primere anafilaktične reakcije, do katere lahko pride po cepljenju, morata biti na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor cepljenih oseb.

Po cepljenju se priporoča vsaj 15-minutno skrbno spremljanje. Osebe, ki se jim je po predhodnem odmerku cepiva Comirnaty pojavila anafilaksija, ne smejo prejeti nadaljnjega odmerka.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis. Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.8). Iz razpoložljivih podatkov je razvidno, da se potek miokarditisa in perikarditisa po cepljenju ne razlikuje od miokarditisa ali perikarditisa na splošno.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome miokarditisa in perikarditisa. Cepljenim osebam (vključno s starši ali skrbniki) je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na miokarditis ali perikarditis, kot so (akutna in vztrajna) bolečina v prsnem košu, kratka sapa ali palpitacije.

Za diagnosticiranje in zdravljenje te bolezni morajo zdravstveni delavci preveriti smernice in/ali se posvetovati s specialisti.

Tveganja za miokarditis po tretjem odmerku cepiva Comirnaty še niso opredelili.

Reakcije, povezane s tesnobo

V povezavi s samim postopkom cepljenja se lahko pojavijo reakcije, povezane s tesnobo, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopo), hiperventilacijo ali reakcije, povezane s stresom (npr. omotica, palpitacije, zvišanje srčnega utripa, spremembe krvnega tlaka, parestezija, hipestezija in znojenje). Reakcije, povezane s stresom, so začasne in minejo same od sebe. Posameznikom je treba svetovati, naj izvajalcu cepljenja povejo za simptome, da se jih oceni. Za preprečevanje poškodb zaradi omedlevice mora biti poskrbljeno za previdnostne ukrepe.

Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri posameznikih s hudimi akutnimi vročinskimi stanji ali akutno okužbo. Prisotnost manjše okužbe in/ali blago zvišana telesna temperatura ni razlog za zakasnitev cepljenja.

Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba posameznikom, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, imajo trombocitopenijo ali motnje strjevanja krvi (kot je hemofilija) cepivo dati previdno, saj se lahko pri teh posameznikih po intramuskularnem injiciranju pojavi krvavitev ali modrice.

Imunokompromitirani posamezniki

Učinkovitosti in varnosti cepiva niso ocenili pri imunokompromitiranih posameznikih, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresive. Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

Priporočilo za razmislek o tretjem odmerku pri hudo imunokompromitiranih posameznikih temelji na omejenih seroloških dokazih iz serije primerov v literaturi, in sicer iz kliničnega vodenja jatrogeno imunokompromitiranih bolnikov po presaditvi solidnih organov (glejte poglavje 4.2).

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo zagotavlja to cepivo, ni znano, saj se še vedno ugotavlja v potekajočih kliničnih preskušanjih.

Omejitev učinkovitosti cepljenja

Kot pri vseh cepivih cepljenje s cepivom Comirnaty morda ne štiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po drugem odmerku cepiva.

Pomožni snovi

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty z drugimi cepivi niso proučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod in poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu Comirnaty zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Comirnaty nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Preskušanci, stari 16 let ali več – po 2 odmerkih

V študiji 2 je skupaj 22.026 preskušancev, starih 16 let ali več, prejelo vsaj en odmerek cepiva Comirnaty in skupaj 22.021 preskušancev, starih 16 let ali več, je prejelo placebo (vključno s 138 oz. 145 mladostniki, starimi 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebo). Dva odmerka cepiva Comirnaty je prejelo skupno 20.519 preskušancev, starih 16 let ali več.

V času analize študije 2 s presečnim datumom za zbiranje podatkov 13. marec 2021 za s placebo nadzorovano slepo obdobje spremljanja do datumov razkritja preskušancev so skupaj 25.651 (58,2 %) preskušancev (13.031 v skupini s cepivom Comirnaty in 12.620 v skupini s placebo), starih 16 let in več, spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15.111 (7.704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7.407 v skupini s placebo) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10.540 preskušancev (5.327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5.213 v skupini s placebo), starih 56 let ali več.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 16 let ali več, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 60 %), glavobol (> 50 %), mialgija (> 40 %), mrzlica (> 30 %), artralgija (> 20 %) in pireksija ter oteklina na mestu injiciranja (> 10 %) in so bili po intenzivnosti običajno blagi ali zmerni ter so v nekaj dneh po cepljenju izzveneli. Z večjo starostjo je bila povezana nekoliko manjša pogostnost reaktogenih dogodkov.

Varnostni profil pri 545 preskušancih, starih 16 let ali več, ki so prejeli cepivo Comirnaty in so bili ob izhodišču seropozitivni za SARS-CoV-2, je bil podoben tistemu pri splošni populaciji.

Mladostniki, stari od 12 do 15 let – po 2 odmerkih

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2.260 mladostnikov (1.131 Comirnaty in 1.129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1.559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Vrednotenje varnosti v študiji 2 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri preskušancih, starih 16 let ali več. Najpogostejši neželeni učinki pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 90 %), utrujenost in glavobol (> 70 %), mialgija in mrzlica (> 40 %), artralgija in pireksija (> 20 %).

Preskušanci, stari 16 let in več – po pozitivnem odmerku

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 s 306 odraslimi, starimi od 18 do 55 let, ki so dokončali izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela pozitivni odmerek cepiva Comirnaty približno 6 mesecev (razpon od 4,8 do 8,0 mesecev) po 2. odmerku.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 2 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 18 do 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 60 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 30 %), mrzlica in artralgijska (> 20 %).

V študiji 4, s placebom nadzorovani študiji poživitvenega odmerka, so preskušanci, stari 16 let in več, prej vključeni v študijo 2, prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty (5.081 preskušancev) ali placebo (5.044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,5 meseca po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (5. oktober 2021). Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Poživitveni odmerek po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19

V 5 neodvisnih študijah o uporabi poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri posameznikih, ki so zaključili primarno cepljenje z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 (heterologni poživitveni odmerek), niso identificirali novih težav v zvezi z varnostjo (glejte poglavje 5.1).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$);

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);

zelo redki ($< 1/10.000$);

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki cepiva Comirnaty iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več

| Organski sistem | Zelo pogosti ($\geq 1/10$) | Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) | Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) | Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) | Zelo redki ($< 1/10.000$) | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---|---|-----------------------------|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | | limfadenopatija ^a | | | |
| Bolezni imunskega sistema | | | preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija ^b , angioedem ^b) | | | anafilaksija |
| Presnovne in prehranske motnje | | | zmanjšan apetit | | | |
| Psihiatrične motnje | | | nespečnost | | | |
| Bolezni živčevja | glavobol | | letargija | akutna periferna paraliza obraza ^c | | parestezija ^d ; hipestezija ^d |

| Organski sistem | Zelo pogosti (≥ 1/10) | Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10) | Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100) | Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000) | Zelo redki (< 1/10.000) | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|---|--|----------------------------------|--|---------------------------------|---|--|
| Srčne bolezni | | | | | miokarditis ^d ; perikarditis ^d | |
| Bolezni prebavil | driska ^d | navzea; bruhanje ^d | | | | |
| Bolezni kože in podkožja | | | hiperhidroza; nočno potenje | | | multiformni eritem ^d |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | artralgija; mialgija | | bolečine v okončinah ^e | | | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija ^f ; oteklina na mestu injiciranja | rdečina na mestu injiciranja | astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja | | | obsežno otekanje cepljenega uda ^d ; otekanje obraza ^g |

- Pri preskušancih, ki so prejeli pozitivni odmerek, so v študiji 4 opazili večjo pogostnost limfadenopatije (2,8 % v primerjavi z 0,4 %) v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli 2 odmerka.
- Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
- V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizi obraza poročali pri štirih preskušancih v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19. Obrazna paraliza je nastopila na 37. dan po 1. odmerku (preskušane ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizi obraza.
- Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju po prihodu cepiva na trg.
- Velja za cepljeno roko.
- Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
- V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokarditis

Povečano tveganje za miokarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty je največje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.4).

V dveh velikih evropski farmakoepidemioloških študijah so ocenili čezmerno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 0,265 (95-% IZ 0,255–0,275) dodatnih primerov miokarditisa pri 12–29 letnih moških na 10.000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je v 28 dneh po drugem odmerku prišlo do 0,57 (95-% IZ 0,39–0,75) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10.000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni**

center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). Če je mogoče, naj poročilo vsebuje številko serije cepiva.

4.9 Preveliko odmerjanje

Na voljo so podatki o prevelikem odmerjanju za 52 preskušancev, ki so prejeli 58 mikrogramov cepiva Comirnaty kot posledica napake pri redčenju. Prejemniki cepiva niso poročali o povečani reaktogenosti ali neželenih učinkih.

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje vitalnih funkcij in morebitno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BX03

Mehanizem delovanja

Informacijska RNK s spremenjenimi nukleozidi v cepivu Comirnaty je formulirana v lipidnih nanodelcih, kar omogoča dostavo RNK, ki se ne replicira, v gostiteljsko celico in omogoči neposredno prehodno izražanje antigena S virusa SARS-CoV-2. mRNK kodira v membrani sidrano beljakovino S polne dolžine, z dvema točkovnima mutacijama v osrednji vijačnici. Mutacija teh dveh aminokislin v prolin zaklene S v antigensko prednostno prefuzijsko konformacijo. Cepivo izzove nastanek nevtralizirajočih protiteles in celičnega imunskega odziva na konični antigen (S antigen), kar lahko prispeva k zaščiti pred COVID-19.

Učinkovitost

Študija 2 je multicentrična, multinacionalna, randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalca slepa študija faze 1/2/3 za določanje odmerka, izbiro kandidatov za cepivo in ugotavljanje učinkovitosti pri preskušancih, starih 12 let ali več. Randomizacija je bila stratificirana po starosti: od 12 do 15 let, od 16 do 55 let in 56 let ali več; najmanj 40 % preskušancev je bilo starih 56 let ali več. Iz študije so bili izključeni imunokompromitirani preskušanci in tisti, ki so imeli predhodno klinično ali mikrobiološko diagnozo COVID-19. Vključeni so bili preskušanci z obstoječo stabilno boleznijo, opredeljeno kot bolezen, pri kateri ni potrebna pomembna zamenjava zdravljenja ali hospitalizacija zaradi poslabšanja bolezni v 6 tednih pred vključitvijo, prav tako pa tudi preskušanci z znano stabilno okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ali virusom hepatitisa B (HBV).

Učinkovitost pri preskušancih, starih 16 let ali več – po 2 odmerkih

V 2./3. fazi študije 2 je bilo na podlagi podatkov, zbranih do 14. novembra 2020, enakomerno randomiziranih približno 44.000 preskušancev, ki so prejeli 2 odmerka mRNK cepiva proti COVID-19 ali placeba. Analize učinkovitosti so vključevale preskušance, ki so prejeli drugi odmerek cepiva v 19 do 42 dneh po prvem cepljenju. Večina (93,1 %) prejemnikov cepiva je drugi odmerek dobila od 19 do 23 dni po 1. odmerku. Načrtovano je do 24-mesečno spremljanje preskušancev po 2. odmerku za oceno varnosti in učinkovitosti proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci upoštevati, da je moralo pred cepljenjem proti gripi ali po njem miniti najmanj 14 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci do zaključka študije upoštevati, da je moralo pred prejemom izdelkov iz krvi/plazme ali imunoglobulinov ali po tem miniti vsaj 60 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19.

Populacija za analizo primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je vključevala 36.621 preskušancev, starih 12 let ali več (18.242 v skupini, cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19, in 18.379 v skupini s placebom), ki niso imeli dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-

2 znotraj 7 dni po prejemu 2. odmerka cepiva. Poleg tega je bilo 134 preskušancev starih od 16 do 17 let (66 v skupini, ki je prejela mRNA cepivo proti COVID-19 in 68 v skupini, ki je prejela placebo), 1.616 preskušancev pa je bilo starih 75 ali več (804 v skupini, ki je prejela mRNA cepivo proti COVID-19 in 812 v skupini, ki je prejela placebo).

V času primarne analize učinkovitosti so preskušance spremljali glede simptomatskega COVID-19 skupaj 2.214 oseb-let v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 in skupaj 2.222 oseb-let v skupini s placebom.

Pomembnih kliničnih razlik v celokupni učinkovitosti cepiva pri preskušancih s tveganjem za hudo obliko COVID-19, vključno s tistimi z 1 ali več sočasnimi boleznimi, ki povečujejo tveganje za hudo obliko COVID-19 (npr. astma, indeks telesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 2.

Preglednica 2: Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokazov okužbe pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan)

| Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* | | | |
|--|--|---|--|
| Podskupina | mRNA cepivo proti COVID-19 N^a = 18.198 primeri n1^b čas spremljanja^c (n2^d) | Placebo N^a = 18.325 primeri n1^b čas spremljanja^c (n2^d) | učinkovitost cepiva % (95-% IZ)^e |
| Vsi preskušanci | 8 2,214 (17.411) | 162 2,222 (17.511) | 95,0 (90,0; 97,9) |
| 16 do 64 let | 7 1,706 (13.549) | 143 1,710 (13.618) | 95,1 (89,6; 98,1) |
| 65 let in starejši | 1 0,508 (3.848) | 19 0,511 (3.880) | 94,7 (66,7; 99,9) |
| 65 do 74 let | 1 0,406 (3.074) | 14 0,406 (3.095) | 92,9 (53,1; 99,8) |
| 75 let in starejši | 0 0,102 (774) | 5 0,106 (785) | 100,0 (-13,1; 100,0) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 [*Definicija primera: (vsaj 1 od) zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja, nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape, mrzlica, nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah, nov pojav izgube okusa ali vonja, vnetje žrela, driska ali bruhanje.]

* Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (pred 7. dnem po prejemu zadnjega odmerka) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom amplifikacije nukleinske kisline (NAAT, nucleic acid amplification test) [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

Učinkovitost mRNA cepiva proti COVID-19 pri preprečevanju prvega pojava COVID-19 od 7 dni po 2. odmerku v primerjavi s placebom je bila 94,6 % (95-% interval zaupanja 89,6 % do 97,6 %) pri preskušancih, starih 16 let ali več, z dokazi predhodne okužbe s SARS-CoV-2 ali brez nje.

Dodatno so analize podskupin glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti pokazale podobne ocene učinkovitosti pri vseh podskupinah glede na spol in etnično skupino, ter tudi pri preskušancih s pridruženimi boleznimi, povezanimi z velikim tveganjem za COVID-19.

Posodobljene analize učinkovitosti so bile izvedene z dodatnimi potrjenimi primeri COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebom nadzorovanim spremljanjem, kar v populaciji za oceno učinkovitosti predstavlja do 6 mesecev po 2. odmerku.

Posodobljeni podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 3.

Preglednica 3: Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan) med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

| Podskupina | mRNK cepivo proti COVID-19 N^a = 20.998 primeri n1^b čas spremljanja^c (n2^d) | Placebo N^a = 21.096 primeri n1^b čas spremljanja^c (n2^d) | Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)^e |
|------------------------------|--|---|--|
| Vsi preskušanci ^f | 77 6,247 (20.712) | 850 6,003 (20.713) | 91,3 (89,0; 93,2) |
| 16 do 64 let | 70 4,859 (15.519) | 710 4,654 (15.515) | 90,6 (87,9; 92,7) |
| 65 let in starejši | 7 1,233 (4.192) | 124 1,202 (4.226) | 94,5 (88,3; 97,8) |
| 65 do 74 let | 6 0,994 (3.350) | 98 0,966 (3.379) | 94,1 (86,6; 97,9) |
| 75 let in starejši | 1 0,239 (842) | 26 0,237 (847) | 96,2 (76,9; 99,9) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 (vključeni simptomi: zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja; nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape; mrzlica; nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah; nov pojav izgube okusa ali vonja; vnetje žrela; driska; bruhanje).

* Preskušanci, ki niso imeli dokazov predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.
- Vključeni potrjeni primeri pri preskušancih, starih od 12 do 15 let: 0 v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19; 16 v skupini, ki je prejela placebo.

V posodobljeni analizi učinkovitosti je bila učinkovitost mRNA cepiva proti COVID-19 pri preprečevanju prvega pojava COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku v primerjavi s placebom 91,1 % (95-% IZ 88,8 % do 93,0 %) pri preskušancih v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost, z dokazi o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 ali brez njih.

Dodatno so posodobljene analize učinkovitosti po podskupinah pokazale podobne ocene učinkovitosti glede na spol in etnične skupine, zemljepisno lego ter tudi pri preskušancih s pridruženimi boleznimi in debelostjo, povezanimi z velikim tveganjem za hudo obliko COVID-19.

Učinkovitost proti hudi obliki COVID-19

Posodobljene analize učinkovitosti za sekundarne opazovane dogodke so podprle koristi mRNA cepiva proti COVID-19 pri preprečevanju hude oblike COVID-19.

Učinkovitost cepiva proti hudi obliki COVID-19 je od 13. marca 2021 predstavljena samo za preskušance s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje (preglednica 4), saj je bilo število primerov COVID-19 pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2 enako kot pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje tako v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 kot pri placebu.

Preglednica 4: Učinkovitost cepiva – prvi pojav hude oblike COVID-19 pri preskušancih s predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 ali brez nje na podlagi podatkov Agencije za hrano in zdravila (FDA - Food and Drug Administration)* po 1. odmerku ali od 7. dne po 2. odmerku med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

| | mRNA cepivo proti COVID-19 primeri n1 ^a čas spremljanja (n2 ^b) | Placebo primeri n1 ^a čas spremljanja (n2 ^b) | Učinkovitost cepiva % (95-% IZ) ^c |
|----------------------------------|---|--|--|
| Po 1. odmerku ^d | 1 8,439 ^e (22.505) | 30 8,288 ^e (22.435) | 96,7 (80,3; 99,9) |
| 7 dni po 2. odmerku ^f | 1 6,522 ^e (21.649) | 21 6,404 ^e (21.730) | 95,3 (70,9; 99,9) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 (vključeni simptomi: zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja; nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape; mrzlica; nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah; nov pojav izgube okusa ali vonja; vnetje žrela; driska; bruhanje).

* Huda bolezen zaradi COVID-19, opredeljena po FDA, je potrjen COVID-19 in prisotnost vsaj 1 od naslednjega:

- klinični znaki v mirovanju, ki kažejo na hudo sistemsko bolezen (hitrost dihanja ≥ 30 vdihov na minuto, srčni utrip ≥ 125 utripov na minuto, nasičenost s kisikom ≤ 93 % na sobnem zraku na morsk gladini ali razmerje med parcialnim tlakom arterijskega kisika in frakcijo inspiriranega kisika < 300 mm Hg);
- odpoved dihanja [opredeljena kot potreba po kisiku z velikim pretokom, neinvazivnem prezračevanju, mehanskem prezračevanju ali zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO - extracorporeal membrane oxygenation)];
- dokazi o šoku (sistolični krvni tlak < 90 mm Hg, diastolični krvni tlak < 60 mm Hg ali potreba po vazopresorjih);
- pomembna akutna ledvična, jetrna ali nevrološka disfunkcija;
- sprejem v enoto intenzivne nege;
- smrt.

a. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.

b. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

c. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper-Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.

- d. Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi 1. odmerka za vso razpoložljivo populacijo učinkovitosti (modificirana populacija z namenom zdravljenja), ki je vključevala vse randomizirane preskušance, ki so prejeli vsaj 1 odmerek študijske intervencije.
- e. Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 1. odmerka do konca obdobja spremljanja.
- f. Učinkovitost, ocenjena na podlagi populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan), ki je vključevala vse primerne randomizirane preskušance, ki so prejeli vse odmerke študijske intervencije na podlagi randomizacije v vnaprej določenem oknu, in po presoji zdravnika nimajo drugih pomembnih odstopanj v protokolu.
- g. Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

Učinkovitost in imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let – po 2 odmerkih

V začetni analizi študije 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (kar predstavlja mediano trajanje spremljanja > 2 meseca po 2. odmerku) brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1.005 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 978 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 16 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 75,3; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1.119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1.110 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 78,1; 100,0).

Posodobljene analize učinkovitosti so bile izvedene z dodatnimi potrjenimi primeri COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebom nadzorovanim spremljanjem, kar v populaciji za oceno učinkovitosti predstavlja do 6 mesecev po 2. odmerku.

V posodobljeni analizi učinkovitosti v študiji 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1.057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1.030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1.119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1.109 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 87,5; 100,0).

V študiji 2 je bila 1 mesec po 2. odmerku izvedena analiza nevtralizirajočih titrov SARS-CoV-2 pri naključno izbrani podskupini udeležencev, ki do 1 meseca po 2. odmerku niso imeli seroloških ali viroloških dokazov o pretekli okužbi s SARS CoV-2, v kateri so primerjali odziv pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (n = 190), in preskušancih, starih od 16 do 25 let (n = 170).

Razmerje med geometrijskimi sredinami titrov (GMT - geometric mean titres) v starostni skupini od 12 do 15 let in starostni skupini od 16 do 25 let je bilo 1,76, z dvostranskim 95-% IZ od 1,47 do 2,10. Zato je bilo izpolnjeno 1,5-kratno merilo neinferiornosti, saj je bila spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje geometrijskih sredin [GMR-geometric mean ratio] > 0,67.

Imunogenost pri preskušancih, starih 18 let in več – po poživitvenem odmerku

Učinkovitost poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty temelji na oceni 50 %-titrov nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) v študiji 2. V tej študiji so poživitveni odmerki dali 5 do 8 mesecev (mediana 7 mesecev) po drugem odmerku. V študiji 2 so analize NT50, 1 mesec po poživitvenem odmerku primerjali z 1 mesecem po primarni seriji pri posameznikih, starih od 18 do 55 let, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov predhodne okužbe s SARS-CoV-2 do 1 meseca po poživitvenem odmerku, pokazale neinferiornost tako za razmerje geometrijskih sredin (GMR) kot za razliko stopenj serološkega odziva. Serološki odziv pri preskušancu so opredelili kot doseženo ≥ 4 -kratno povečanje NT50 od izhodišča (pred primarnimi serijami). Te analize so povzete v preglednici 5.

Preglednica 5: Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer) † (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – primerjava GMT in stopnje serološkega odziva 1 mesec po poživitvenem odmerku z 1 mesecem po primarni seriji – preskušanci, stari od 18 do 55 let, brez dokazov o okužbi do 1 meseca po poživitvenem odmerku* – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost po poživitvenem odmerku[±]

| | n | 1 mesec po poživitvenem odmerku (95-% IZ) | 1 mesec po primarni seriji (95-% IZ) | 1 mesec po poživitvenem odmerku/1 mesec po primarni seriji (97,5-% IZ) | Izpolnjen cilj neinferiornosti (D/N) |
|--|------------------|---|--|--|--------------------------------------|
| Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)^b | 212 ^a | 2466,0 ^b (2202,6; 2760,8) | 750,6 ^b (656,2; 858,6) | 3,29 ^c (2,77; 3,90) | D ^d |
| Stopnja serološkega odziva (% za 50-% nevtralizirajoči titer)[†] | 200 ^e | 199 ^f 99,5 % (97,2 %; 100,0 %) | 196 ^f 98,0 % (95,0 %; 99,5 %) | 1,5 % ^g (-0,7 %; 3,7 % ^h) | D ⁱ |

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; NAAT = test amplifikacije nukleinske kisline (nucleic acid amplification test); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2); D/N = da/ne.

† NT50 za SARS-CoV-2 je bil določen s testom virusne mikronevtralizacije SARS-CoV-2 mNeonGreen.

Test uporablja fluorescenčni reporterski virus, pridobljen iz seva USA_WA1/2020, nevtralizacija virusa pa se odčita na monoslojih celic Vero. Vzorec NT50 je opredeljen kot recipročna razredčitev seruma, pri kateri se nevtralizira 50 % virusa.

- * Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (do 1 mesec po prejemu poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris]) in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1. meseca po poživitvenem odmerku, so bili vključeni v analizo.
- ± Vsi primarni preskušanci, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty, kot so bili prvotno randomizirani, so 2. odmerek prejeli znotraj vnaprej določenega časovnega okna (v 19 do 42 dneh po 1. odmerku), so prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, so imeli vsaj 1 veljaven in določen rezultat imunogenosti po poživitvenem odmerku iz krvi, odvzete v vnaprej določenem časovnem oknu (znotraj 28 do 42 dni po poživitvenem odmerku), in niso imeli drugih pomembnih odstopanj od protokola, kot je določil zdravnik.
- a. n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa v obeh časovnih točkah vzorčenja v določenem časovnem oknu.
- b. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR in 2-stranski 97,5-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo srednjih razlik logaritmov testov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
- d. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 97,5-% IZ za GMR > 0,67 in točkovna ocena GMR $\geq 0,80$.
- e. n = število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob izhodišču, 1 mesec po 2. odmerku in 1 mesec po poživitvenem odmerku znotraj vnaprej določenega časovnega okna. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
- f. Število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
- g. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (1 mesec po poživitvenem odmerku – 1 mesec po 2. odmerku).
- h. Prilagojeni 2-stranski IZ po Waldu za razliko v deležih, izražen v odstotkih.
- i. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 97,5-% IZ za razliko v odstotkih > -10 %.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več – po poživitvenem odmerku
 Vmesna analiza učinkovitosti študije 4, s placebom nadzorovane študije poživitvenega odmerka, izvedene pri približno 10.000 preskušancih, starih 16 let in več, ki so bili prej vključeni v študijo 2, je ovrednotila potrjene primere COVID-19, ki so se pojavili od najmanj 7 dni po poživitvenem cepljenju do presečnega datuma zbiranja podatkov 5. oktober 2021, kar predstavlja mediano 2,5 meseca spremljanja po poživitvenem odmerku. Poživitveni odmerek je bil uporabljen 5 do 13 mesecev (mediana 11 mesecev) po drugem odmerku. Ocenjena je bila učinkovitost poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty po primarni seriji glede na skupino s placebom, ki je prejela samo primarno serijo odmerkov.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več, brez predhodnega dokaza okužbe s SARS-CoV-2, je predstavljena v preglednici 6. Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih s predhodnimi dokazi okužbe s SARS-CoV-2 ali brez njih je bila 94,6 % (95-% interval zaupanja 88,5 % do 97,9 %), kar je podobno kot pri preskušancih brez dokazov o predhodni okužbi. Primarni primeri COVID-19, opaženi po 7 dneh po poživitvenem cepljenju, so bili 7 primarnih primerov v skupini, ki je dobila cepivo Comirnaty, in 124 primarnih primerov v skupini, ki je dobila placebo.

Preglednica 6: Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem cepljenju – preskušanci, stari 16 let in več, brez dokazov okužbe – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

| Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* | | | |
|---|--|--|---|
| | Comirnaty N ^a = 4.695 primeri n1 ^b čas spremljanja ^c (n2 ^d) | Placebo N ^a = 4.671 primeri n1 ^b čas spremljanja ^c (n2 ^d) | Relativna učinkovitost cepiva ^e % (95-% IZ ^f) |
| Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po poživitvenem odmerku | 6 0,823 (4.659) | 123 0,792 (4.614) | 95,3 (89,5; 98,3) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 (vključeni simptomi: zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja; nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape; mrzlica; nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah; nov pojav izgube okusa ali vonja; vnetje žrela; driska; bruhanje).

* Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (pred 7. dnem po prejemu poživitvenega odmerka) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob 1. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po poživitvenem odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specificirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- Relativna učinkovitost cepiva v skupini, ki je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (brez poživitvenega odmerka).
- Dvostranski interval zaupanja (IZ) za relativno učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.

Imunogenost obnovitvenega odmerka po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19

O učinkovitosti obnovitvenega odmerka cepiva Comirnaty (30 µg) pri posameznikih, ki so zaključili primarno cepljenje z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 (heterologni poživitveni odmerek), se sklepa iz podatkov o imunogenosti neodvisnega odprtega kliničnega preskušanja Nacionalnega

inštituta za zdravje (NIH - National Institutes of Health) faze 1/2 (NCT04889209), ki so ga izvedli v ZDA. V tej študiji so odrasli (stari od 19 do 80 let), ki so zaključili primarno cepljenje s serijo 2 odmerkov cepiva družbe Moderna 100 mkg (N = 51, povprečna starost 54 ± 17), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost 48 ± 14) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 mkg (N = 50, povprečna starost 50 ± 18) vsaj 12 tednov pred vključitvijo, ki v anamnezi niso imeli poročila o okužbi s SARS-CoV-2, prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty (30 mkg). Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje nevtralizacijskih titrov GMR po primarnih odmerkih cepiv družb Janssen, Moderna in cepiva Comirnaty.

Heterologni poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so ovrednotili tudi v študiji CoV-BOOST (EudraCT 2021 002175-19), ki je bilo multicentrično, randomizirano, nadzorovano preskušanje poživitvenega cepljenja faze 2 s tretjim odmerkom proti COVID-19, v katerem je sodelovalo 107 odraslih preskušancev (mediana starosti 71 let, interkvartilni razpon od 54 do 77 let), ki so bili randomizirani vsaj 70 dni po 2 odmerkih primarne serije cepljenja s cepivom družbe AstraZeneca. Po primarni seriji cepljenja s cepivom družbe AstraZeneca se je GMR-kratnik spremembe nevtralizirajočega protitelesa NT50 psevdovirusa (nemutiranega tipa) s heterolognim poživitvenim odmerkom cepiva Comirnaty povečal za 21,6-krat (n = 95).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Comirnaty pri pediatrični populaciji za preprečevanje COVID-19 (za podatke o pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Cepivo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o cepivu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o cepivu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Pri podganah, ki so jim intramuskularno injicirali cepivo Comirnaty (prejele so 3 polne odmerke za človeka enkrat na teden, kar je privedlo do relativno višjih ravni pri podganah zaradi razlik v telesni masi), so opazili nekaj edemov in eritemov na mestu injiciranja ter povečanje števila belih krvnih celic (vključno z bazofilci in eozinofilci), kar je skladno z vnetnim odzivom in vakuolizacijo portalnih hepatocitov brez dokazov o okvari jeter. Vsi učinki so bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Študij genotoksičnosti in kancerogenosti niso izvedli. Pričakuje se, da sestavine cepiva (lipidi in mRNK) nimajo genotoksičnega potenciala.

Toksičnost za razmnoževanje

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj so raziskovali pri podganah v kombinirani študiji toksičnosti za plodnost in razvoj, kjer so samicam podgan intramuskularno injicirali cepivo Comirnaty pred parjenjem in med gestacijo (prejele so 4 polne odmerke za človeka, kar je privedlo do relativno večjih ravni pri podganah zaradi razlik v telesni masi, z razponom od 21. dneva pred parjenjem in do 20. dneva gestacije). Odzivi z nevtralizirajočimi protitelesi proti SARS-CoV-2 so bili prisotni v živali

materi od obdobja pred parjenjem do konca študije na 21. dan po kotitvi in tudi v plodovih ter mladičih. Učinki, povezani s cepivom, niso vplivali na plodnost samic, brejost ali razvoj zarodka in ploda ali mladičev. Podatki za cepivo Comirnaty glede prehajanja cepiva skozi posteljico ali izločanje v mleko niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)

2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

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

holesterol

kalijev klorid

kalijev dihidrogenfosfat

natrijev klorid

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

saharoza

voda za injekcije

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

Zamrznjena viala

12 mesecev, shranjena pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Znotraj 12-mesečnega roka uporabnosti je mogoče neodprte viale shranjevati in prevažati pri temperaturi od $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ v enkratnem obdobju do 2 tednov, nato pa se jih lahko vrne na temperaturo od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Pakiranja s 195 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, lahko odtalite na temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ v 3 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) v 30 minutah.

Odtaljena viala

1 mesec pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ znotraj 12-mesečnega roka uporabnosti.

Znotraj 1-mesečnega roka uporabnosti pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ se sme do 12 ur porabiti za prevoz.

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete do 2 uri pri temperaturi do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Ravnanje pri odstopanju od zahtevane temperature shranjevanja po odvzemu iz zamrzovalnika

Podatki o stabilnosti kažejo, da je zaprta viala stabilna do:

- 24 ur, če je shranjena pri temperaturi od $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $2\text{ }^{\circ}\text{C}$
- skupaj 4 ure, če je shranjena pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; to vključuje 2 uri pri temperaturi do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, kot je navedeno zgoraj

Ta informacija predstavlja smernice za zdravstvene delavce v primeru začasnih odstopanj od zahtevane temperature shranjevanja.

Prenos zamrznjenih vial, shranjenih pri ultra nizki temperaturi (< -60 °C)

- Pladnji z vialami z zaprtim pokrovom, ki vsebujejo 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe z ultra nizko temperaturo (< -60 °C), so lahko na temperaturi do 25 °C največ 5 minut.
- Pladnji z vialami z odprtim pokrovom ali pladnji, ki vsebujejo manj kot 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe z ultra nizko temperaturo (< -60 °C), so lahko na temperaturi do 25 °C največ 3 minute.
- Potem ko pladnje z vialami, ki so bili izpostavljeni temperaturi do 25 °C, vrnete v zamrznjeno hrambo, morajo tam ostati najmanj 2 uri, preden jih smete znova vzeti iz nje.

Prenos zamrznjenih vial, shranjenih pri temperaturi od -25 °C do -15 °C

- Pladnji z vialami z zaprtim pokrovom, ki vsebujejo 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe (-25 °C do -15 °C), so lahko na temperaturi do 25 °C največ 3 minute.
- Pladnji z vialami z odprtim pokrovom ali pladnji, ki vsebujejo manj kot 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe (-25 °C do -15 °C), so lahko na temperaturi do 25 °C največ 1 minuto.

Vialo, odstranjeno s pladnja, je treba odtaliti za uporabo.

Razredčeno cepivo

Dokazani sta bili 6-urna kemična in fizikalna stabilnost, vključno s časom prevoza, med uporabo pri temperaturi od 2 °C do 30 °C po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj, razen če način redčenja izključuje tveganje za mikrobnost kontaminacijo. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Med shranjevanjem je treba čim bolj zmanjšati izpostavljenost sobni svetlobi, neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Za pogoje shranjevanja po odtaljevanju in redčenju cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,45 ml koncentrata v 2-ml prozorni večodmerni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in vijolično odtržno plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom. Ena viala vsebuje 6 odmerkov, glejte poglavje 6.6.

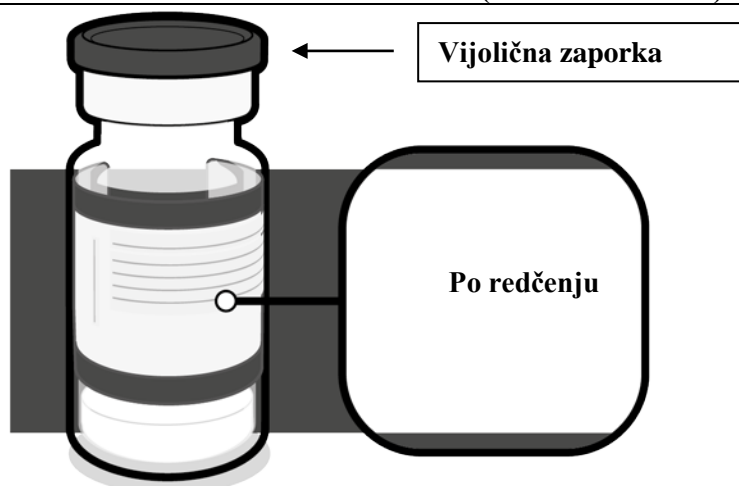
Velikost pakiranja: 195 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za ravnanje

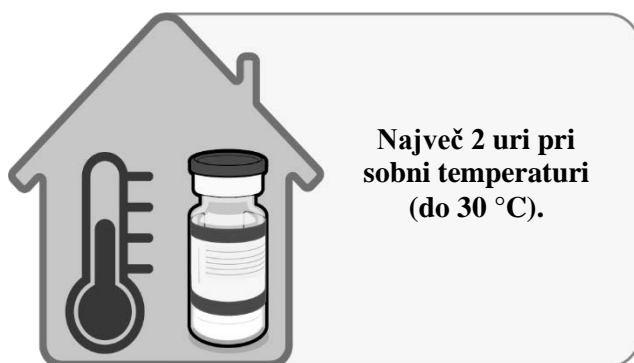
Cepivo Comirnaty mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

POTRDITEV VIALE CEPIVA COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ)



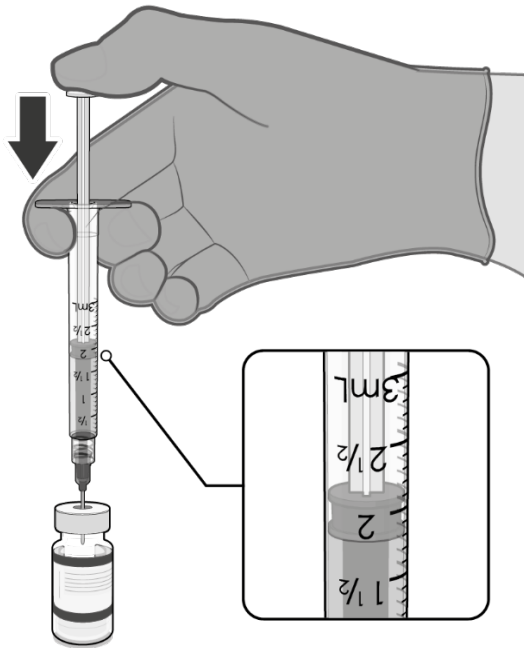
- Preverite, ali ima viala vijolično plastično zaporko.
- Če ima viala sivo plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje.
- Če ima viala oranžno plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje.

ODTALJEVANJE CEPIVA COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ) PRED REDČENJEM



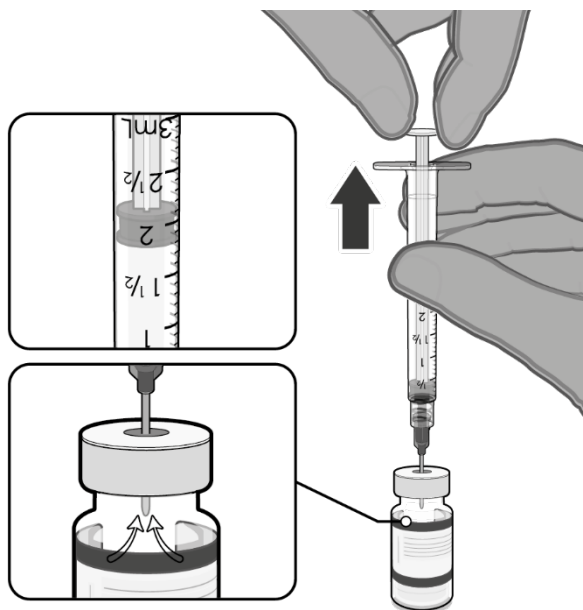
- Večodmerna viala se shranjuje zamrznjena in jo je treba pred redčenjem odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala postaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pakiranje s 195 vialami se odtali v 3 urah. Viala je za takojšnjo uporabo mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Neodprto vialo lahko shranjujete do 1 mesec pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Znotraj 1-mesečnega roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C se sme do 12 ur porabiti za prevoz.
- Odtaljena viala naj se ogreje na sobno temperaturo. Pred uporabo lahko neodprto vialo do 2 uri shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.
- Pred redčenjem vialo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Pred redčenjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste, motne, amorfne delce.

REDČENJE CEPIVA COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ)



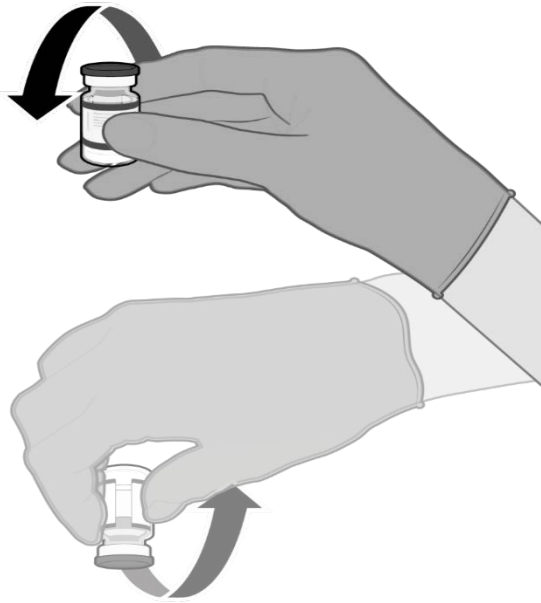
1,8 ml 0,9-% natrijevega klorida za injiciranje

- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z 1,8 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.



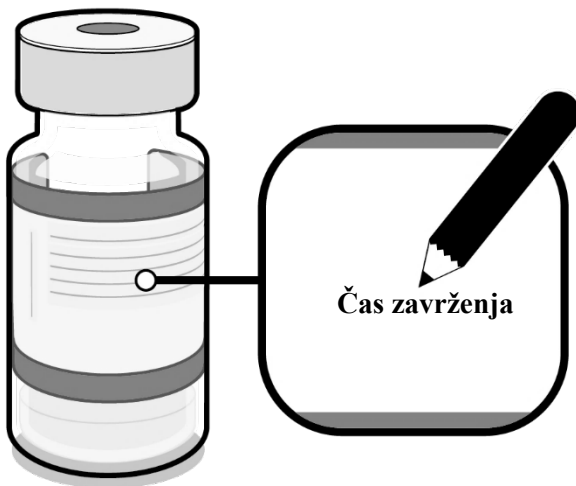
Izvlomite bat do 1,8 ml, da odstranite zrak iz vial.

- Preden iglo odstranite iz vial, izenačite tlak v viali tako, da izvlomite 1,8 ml zraka v prazno brizgo vehikla.



Previdno x 10

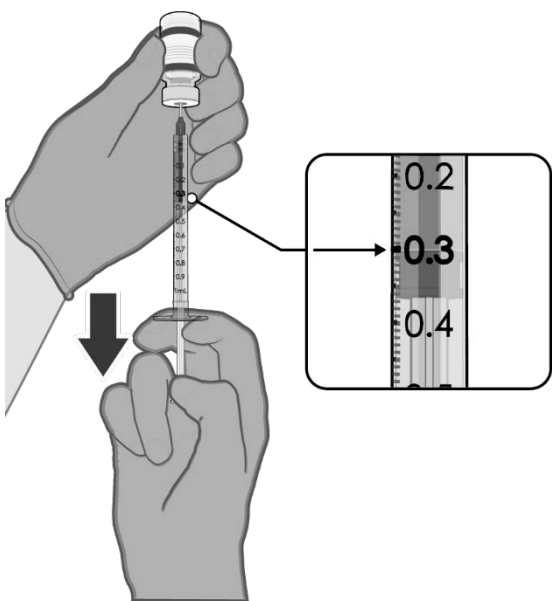
- Razredčeno disperzijo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Razredčeno cepivo mora biti belkasta disperzija brez vidnih delcev. Razredčenega cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.



**Zabeležite ustrezni datum in čas.
Uporabite v 6 urah po redčenju.**

- Razredčene vialje je treba označiti z ustreznim datumom in časom.
- Po redčenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 6 urah, vključno z morebitnim časom prevoza.
- Razredčene disperzije ne zamrzujte ali stresajte. Če je shranjena v hladilniku, počakajte, da se razredčena disperzija pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

**PRIPRAVA POSAMEZNIH 0,3 ml ODMERKOV CEPIVA COMIRNATY
30 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (12 LET
ALI VEČ)**



0,3 ml razredčenega cepiva

- Po redčenju vsebuje viala 2,25 ml, iz česar je mogoče izvleči 6 odmerkov po 0,3 ml.
- Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty.

Za izvlek šestih odmerkov iz ene viala je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora.

Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viala.

- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Morebitno neuporabljeno cepivo zavržite v 6 urah od redčenja.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

EU/1/20/1528/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. december 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 03. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je večodmerna viala s sivo zaporko. Pred uporabo je ne redčite.

Ena viala (2,25 ml) vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

En odmerek (0,3 ml) vsebuje 30 mikrogramov tozinamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (vdelano v lipidne nanodelce).

Tozinameran je enoverižna, informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5' koncu, izdelana z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (S (spike) protein) virusa SARS-CoV-2.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje
Cepivo je bela do belkasta zamrznjena disperzija (pH: 6,9–7,9).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2, pri posameznikih, starih 12 let ali več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Primarna serija cepljenja

Posamezniki, stari 12 let ali več

Cepivo Comirnaty se daje intramuskularno kot primarna serija 2 odmerkov (vsak po 0,3 ml). Drugi odmerek je priporočljivo dati 3 tedne po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 12 let ali več

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče najmanj 28 dni po drugem odmerku dati tretji odmerek kot del primarne serije (glejte poglavje 4.4).

Zamenljivost

Medsebojna zamenljivost cepiva Comirnaty s cepivi proti COVID-19 drugih proizvajalcev za dokončanje primarne serije cepljenja ni dokazana. Posamezniki, ki so prejeli odmerek cepiva Comirnaty, naj prejmejo še drugi odmerek cepiva Comirnaty, da zaključijo primarno serijo cepljenja.

Odmerki cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje po redčenju (na voljo v viali z vijolično zaporko) in cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje (na voljo v viali s sivo zaporko) veljajo za medsebojno zamenljive.

Poživitveni odmerek

Posameznikom, starim 12 let ali več, je treba intramuskularno dati poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, lahko že 3 mesece po primarni seriji cepljenja s cepivom Comirnaty.

Cepivo Comirnaty se lahko da kot poživitveni odmerek tudi posameznikom, starim 18 let ali več, ki so prejeli primarno serijo cepljenja, sestavljeno iz drugega mRNK cepiva ali cepiva z adenovirusnim vektorjem.

Pediatrična populacija

Na voljo je pediatrična formulacija za otroke, stare od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let). Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje.

Varnost in učinkovitost cepiva Comirnaty pri otrocih, starih manj kot 5 let, še nista bili dokazani.

Starejša populacija

Odmerka pri starejših posameznikih (≥ 65 let) ni treba prilagajati.

Način uporabe

Cepivo Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je treba dati intramuskularno (glejte poglavje 6.6). Ne redčite pred uporabo.

Viale cepiva Comirnaty vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale. Ne glede na vrsto injekcijske brizge in igle:

- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Prednostno mesto je deltoidna mišica nadlakti.

Cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva se ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Za varnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede odtaljevanja, rokovanja in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Splošna priporočila

Preobčutljivost in anafilaksija

Poročali so o primerih anafilaksije. Za primere anafilaktične reakcije, do katere lahko pride po cepljenju, morata biti na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor cepljenih oseb.

Po cepljenju se priporoča vsaj 15-minutno skrbno spremljanje. Osebe, ki se jim je po predhodnem odmerku cepiva Comirnaty pojavila anafilaksija, ne smejo prejeti nadaljnega odmerka.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis. Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.8). Iz razpoložljivih podatkov je razvidno, da se potek miokarditisa in perikarditisa po cepljenju ne razlikuje od miokarditisa ali perikarditisa na splošno.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome miokarditisa in perikarditisa. Cepljenim osebam (vključno s starši ali skrbniki) je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na miokarditis ali perikarditis, kot so (akutna in vztrajna) bolečina v prsnem košu, kratka sapa ali palpitacije.

Za diagnosticiranje in zdravljenje te bolezni morajo zdravstveni delavci preveriti smernice in/ali se posvetovati s specialisti.

Tveganja za miokarditis po tretjem odmerku cepiva Comirnaty še niso opredelili.

Reakcije, povezane s tesnobo

V povezavi s samim postopkom cepljenja se lahko pojavijo reakcije, povezane s tesnobo, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopo), hiperventilacijo ali reakcije, povezane s stresom (npr. omotica, palpitacije, zvišanje srčnega utripa, spremembe krvnega tlaka, parestezija, hipestezija in znojenje). Reakcije, povezane s stresom, so začasne in minejo same od sebe. Posameznikom je treba svetovati, naj izvajalcu cepljenja povejo za simptome, da se jih oceni. Za preprečevanje poškodb zaradi omedlevice mora biti poskrbljeno za previdnostne ukrepe.

Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri posameznikih s hudimi akutnimi vročinskimi stanji ali akutno okužbo. Prisotnost manjše okužbe in/ali blago zvišana telesna temperatura ni razlog za zakasnitev cepljenja.

Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba posameznikom, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, imajo trombocitopenijo ali motnje strjevanja krvi (kot je hemofilija) cepivo dati previdno, saj se lahko pri teh posameznikih po intramuskularnem injiciranju pojavi krvavitev ali modrice.

Imunokompromitirani posamezniki

Učinkovitosti in varnosti cepiva niso ocenili pri imunokompromitiranih posameznikih, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresive. Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

Priporočilo za razmislek o tretjem odmerku pri hudo imunokompromitiranih posameznikih temelji na omejenih seroloških dokazih iz serije primerov v literaturi, in sicer iz kliničnega vodenja jatrogeno imunokompromitiranih bolnikov po presaditvi solidnih organov (glejte poglavje 4.2).

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo zagotavlja to cepivo, ni znano, saj se še vedno ugotavlja v potekajočih kliničnih preskušanjih.

Omejitev učinkovitosti cepljenja

Kot pri vseh cepivih cepljenje s cepivom Comirnaty morda ne štiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po drugem odmerku cepiva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty z drugimi cepivi niso proučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod in poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu Comirnaty zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Comirnaty nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Preskušanci, stari 16 let ali več – po 2 odmerkih

V študiji 2 je skupaj 22.026 preskušancev, starih 16 let ali več, prejelo vsaj en odmerek cepiva Comirnaty in skupaj 22.021 preskušancev, starih 16 let ali več, je prejelo placebo (vključno s 138 oz. 145 mladostniki, starimi 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebo). Dva odmerka cepiva Comirnaty je prejelo skupno 20.519 preskušancev, starih 16 let ali več.

V času analize študije 2 s presečnim datumom za zbiranje podatkov 13. marec 2021 za s placebo nadzorovano slepo obdobje spremljanja do datumov razkritja preskušancev so skupaj 25.651 (58,2 %) preskušancev (13.031 v skupini s cepivom Comirnaty in 12.620 v skupini s placebo), starih 16 let in več, spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15.111 (7.704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7.407 v skupini s placebo) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10.540 preskušancev (5.327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5.213 v skupini s placebo), starih 56 let ali več.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 16 let ali več, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 60 %), glavobol (> 50 %), mialgija (> 40 %), mrzlica (> 30 %), artralgija (> 20 %) in pireksija ter oteklina na mestu injiciranja (> 10 %) in so bili po intenzivnosti običajno blagi ali zmerni ter so v nekaj dneh po cepljenju izzveneli. Z večjo starostjo je bila povezana nekoliko manjša pogostnost reaktogenih dogodkov.

Varnostni profil pri 545 preskušancih, starih 16 let ali več, ki so prejeli cepivo Comirnaty in so bili ob izhodišču seropozitivni za SARS-CoV-2, je bil podoben tistemu pri splošni populaciji.

Mladostniki, stari od 12 do 15 let – po 2 odmerkih

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2.260 mladostnikov (1.131 Comirnaty in 1.129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1.559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Vrednotenje varnosti v študiji 2 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri preskušancih, starih 16 let ali več. Najpogostejši neželeni učinki pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 90 %), utrujenost in glavobol (> 70 %), mialgija in mrzlica (> 40 %), artralgija in pireksija (> 20 %).

Preskušanci, stari 16 let in več – po poživitvenem odmerku

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 s 306 odraslimi, starimi od 18 do 55 let, ki so dokončali izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 6 mesecev (razpon od 4,8 do 8,0 mesecev) po 2. odmerku.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 2 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 18 do 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 60 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 30 %), mrzlica in artralgija (> 20 %).

V študiji 4, s placebo nadzorovani študiji poživitvenega odmerka, so preskušanci, stari 16 let in več, prej vključeni v študijo 2, prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty (5.081 preskušancev) ali placebo (5.044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,5 meseca po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (5. oktober 2021). Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Poživitveni odmerek po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19

V 5 neodvisnih študijah o uporabi poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri posameznikih, ki so zaključili primarno cepljenje z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 (heterologni poživitveni odmerek), niso identificirali novih težav v zvezi z varnostjo (glejte poglavje 5.1).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$);

pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$);

občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$);

redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$);

zelo redki ($< 1/10.000$);

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki cepiva Comirnaty iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več

| Organski sistem | Zelo pogosti ($\geq 1/10$) | Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) | Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) | Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) | zelo redki ($< 1/10.000$) | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|---|------------------------------|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | | limfadenopatija ^a | | | |
| Bolezni imunskega sistema | | | preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija ^b , angioedem ^b) | | | anafilaksija |
| Presnovne in prehranske motnje | | | zmanjšan apetit | | | |
| Psihiatrične motnje | | | nespečnost | | | |
| Bolezni živčevja | glavobol | | letargija | akutna periferna paraliza obraza ^c | | parestezija ^d ; hipestezija ^d |
| Srčne bolezni | | | | | miokarditis ^d ; perikarditis ^d | |
| Bolezni prebavil | driska ^d | navzea; bruhanje ^d | | | | |
| Bolezni kože in podkožja | | | hiperhidroza; nočno potenje | | | multiformni eritem ^d |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | artralgijska; mialgijska | | bolečine v okončinah ^e | | | |

| Organski sistem | Zelo pogosti (≥ 1/10) | Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10) | Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100) | Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000) | zelo redki (< 1/10.000) | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|---|--|------------------------------|--|---------------------------------|-------------------------|---|
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija ^f ; oteklina na mestu injiciranja | rdečina na mestu injiciranja | astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja | | | obsežno otekanje cepljenega uda ^d ; otekanje obraza ^e |

- Pri preskušancih, ki so prejeli pozitivni odmerek, so v študiji 4 opazili večjo pogostnost limfadenopatije (2,8 % v primerjavi z 0,4 %) v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli 2 odmerka.
- Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
- V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizi obraza poročali pri štirih preskušancih v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19. Obrazna paraliza je nastopila na 37. dan po 1. odmerku (preskušanelec ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizi obraza.
- Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju po prihodu cepiva na trg.
- Velja za cepljeno roko.
- Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
- V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokarditis

Povečano tveganje za miokarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty je največje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.4).

V dveh velikih evropski farmakoepidemioloških študijah so ocenili čezmerno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 0,265 (95-% IZ 0,255–0,275) dodatnih primerov miokarditisa pri 12–29 letnih moških na 10.000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je v 28 dneh po drugem odmerku prišlo do 0,57 (95-% IZ 0,39–0,75) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10.000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). Če je mogoče, naj poročilo vsebuje številko serije cepiva.

4.9 Preveliko odmerjanje

Na voljo so podatki o prevelikem odmerjanju za 52 preskušancev, ki so prejeli 58 mikrogramov cepiva Comirnaty kot posledica napake pri redčenju. Prejemniki cepiva niso poročali o povečani reaktogenosti ali neželenih učinkih.

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje vitalnih funkcij in morebitno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BX03

Mehanizem delovanja

Informacijska RNK s spremenjenimi nukleozidi v cepivu Comirnaty je formulirana v lipidnih nanodelcih, kar omogoča dostavo RNK, ki se ne replicira, v gostiteljsko celico in omogoči neposredno prehodno izražanje antigena S virusa SARS-CoV-2. mRNK kodira v membrani sidrano beljakovino S polne dolžine, z dvema točkovnima mutacijama v osrednji vijačnici. Mutacija teh dveh aminokislin v prolin zaklene S v antigensko prednostno prefuzijsko konformacijo. Cepivo izzove nastanek nevtralizirajočih protiteles in celičnega imunskega odziva na konični antigen (S antigen), kar lahko prispeva k zaščiti pred COVID-19.

Učinkovitost

Študija 2 je multicentrična, multinacionalna, randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalca slepa študija faze 1/2/3 za določanje odmerka, izbiro kandidatov za cepivo in ugotavljanje učinkovitosti pri preskušancih, starih 12 let ali več. Randomizacija je bila stratificirana po starosti: od 12 do 15 let, od 16 do 55 let in 56 let ali več; najmanj 40 % preskušancev je bilo starih 56 let ali več. Iz študije so bili izključeni imunokompromitirani preskušanci in tisti, ki so imeli predhodno klinično ali mikrobiološko diagnozo COVID-19. Vključeni so bili preskušanci z obstoječo stabilno boleznijo, opredeljeno kot bolezen, pri kateri ni potrebna pomembna zamenjava zdravljenja ali hospitalizacija zaradi poslabšanja bolezni v 6 tednih pred vključitvijo, prav tako pa tudi preskušanci z znano stabilno okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ali virusom hepatitisa B (HBV).

Učinkovitost pri preskušancih, starih 16 let ali več – po 2 odmerkih

V 2./3. fazi študije 2 je bilo na podlagi podatkov, zbranih do 14. novembra 2020, enakomerno randomiziranih približno 44.000 preskušancev, ki so prejeli 2 odmerka mRNK cepiva proti COVID-19 ali placeba. Analize učinkovitosti so vključevale preskušance, ki so prejeli drugi odmerek cepiva v 19 do 42 dneh po prvem cepljenju. Večina (93,1 %) prejemnikov cepiva je drugi odmerek dobila od 19 do 23 dni po 1. odmerku. Načrtovano je do 24-mesečno spremljanje preskušancev po 2. odmerku za oceno varnosti in učinkovitosti proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci upoštevati, da je moralo pred cepljenjem proti gripi ali po njem miniti najmanj 14 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci do zaključka študije upoštevati, da je moralo pred prejemom izdelkov iz krvi/plazme ali imunoglobulinov ali po tem miniti vsaj 60 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19.

Populacija za analizo primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je vključevala 36.621 preskušancev, starih 12 let ali več (18.242 v skupini, cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19, in 18.379 v skupini s placebom), ki niso imeli dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 znotraj 7 dni po prejemu 2. odmerka cepiva. Poleg tega je bilo 134 preskušancev starih od 16 do 17 let (66 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 68 v skupini, ki je prejela placebo), 1.616 preskušancev pa je bilo starih 75 ali več (804 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 812 v skupini, ki je prejela placebo).

V času primarne analize učinkovitosti so preskušance spremljali glede simptomatskega COVID-19 skupaj 2.214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2.222 oseb-let v skupini s placebom.

Pomembnih kliničnih razlik v celokupni učinkovitosti cepiva pri preskušancih s tveganjem za hudo obliko COVID-19, vključno s tistimi z 1 ali več sočasnimi boleznimi, ki povečujejo tveganje za hudo

obliko COVID-19 (npr. astma, indeks telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 2.

Preglednica 2: Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokazov okužbe pred 7. dnevom po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan)

| Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* | | | |
|--|--|---|--|
| Podskupina | mRNK cepivo proti COVID-19 N^a = 18.198 primeri n^{1b} čas spremljanja^c (n^{2d}) | Placebo N^a = 18.325 primeri n^{1b} čas spremljanja^c (n^{2d}) | učinkovitost cepiva % (95-% IZ)^e |
| Vsi preskušanci | 8 2,214 (17.411) | 162 2,222 (17.511) | 95,0 (90,0; 97,9) |
| 16 do 64 let | 7 1,706 (13.549) | 143 1,710 (13.618) | 95,1 (89,6; 98,1) |
| 65 let in starejši | 1 0,508 (3.848) | 19 0,511 (3.880) | 94,7 (66,7; 99,9) |
| 65 do 74 let | 1 0,406 (3.074) | 14 0,406 (3.095) | 92,9 (53,1; 99,8) |
| 75 let in starejši | 0 0,102 (774) | 5 0,106 (785) | 100,0 (-13,1; 100,0) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 [*Definicija primera: (vsaj 1 od) zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja, nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape, mrzlica, nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah, nov pojav izgube okusa ali vonja, vnetje žrela, driska ali bruhanje.]

* Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (pred 7. dnevom po prejemu zadnjega odmerka) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom amplifikacije nukleinske kisline (NAAT, nucleic acid amplification test) [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnevom po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifični skupini.
- n¹ = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n² = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

Učinkovitost mRNK cepiva proti COVID-19 pri preprečevanju prvega pojava COVID-19 od 7 dni po 2. odmerku v primerjavi s placebom je bila 94,6 % (95-% interval zaupanja 89,6 % do 97,6 %) pri preskušancih, starih 16 let ali več, z dokazi predhodne okužbe s SARS-CoV-2 ali brez nje.

Dodatno so analize podskupin glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti pokazale podobne ocene učinkovitosti pri vseh podskupinah glede na spol in etnično skupino, ter tudi pri preskušancih s pridruženimi boleznimi, povezanimi z velikim tveganjem za COVID-19.

Posodobljene analize učinkovitosti so bile izvedene z dodatnimi potrjenimi primeri COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebom nadzorovanim spremljanjem, kar v populaciji za oceno učinkovitosti predstavlja do 6 mesecev po 2. odmerku.

Posodobljeni podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 3.

Preglednica 3: Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan) med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

| Podskupina | mRNK cepivo proti COVID-19 N^a = 20.998 primeri n1^b čas spremljanja^c (n2^d) | Placebo N^a = 21.096 primeri n1^b čas spremljanja^c (n2^d) | Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)^e |
|------------------------------|--|---|--|
| Vsi preskušanci ^f | 77 6,247 (20.712) | 850 6,003 (20.713) | 91,3 (89,0; 93,2) |
| 16 do 64 let | 70 4,859 (15.519) | 710 4,654 (15.515) | 90,6 (87,9; 92,7) |
| 65 let in starejši | 7 1,233 (4.192) | 124 1,202 (4.226) | 94,5 (88,3; 97,8) |
| 65 do 74 let | 6 0,994 (3.350) | 98 0,966 (3.379) | 94,1 (86,6; 97,9) |
| 75 let in starejši | 1 0,239 (842) | 26 0,237 (847) | 96,2 (76,9; 99,9) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 (vključeni simptomi: zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja; nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape; mrzlica; nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah; nov pojav izgube okusa ali vonja; vnetje žrela; driska; bruhanje).

* Preskušanci, ki niso imeli dokazov predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifični skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.
- Vključeni potrjeni primeri pri preskušancih, starih od 12 do 15 let: 0 v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19; 16 v skupini, ki je prejela placebo.

V posodobljeni analizi učinkovitosti je bila učinkovitost mRNK cepiva proti COVID-19 pri preprečevanju prvega pojava COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku v primerjavi s placebom 91,1 % (95-% IZ 88,8 % do 93,0 %) pri preskušancih v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost, z dokazi o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 ali brez njih.

Dodatno so posodobljene analize učinkovitosti po podskupinah pokazale podobne ocene učinkovitosti glede na spol in etnične skupine, zemljepisno lego ter tudi pri preskušancih s pridruženimi boleznimi in debelostjo, povezanimi z velikim tveganjem za hudo obliko COVID-19.

Učinkovitost proti hudi obliki COVID-19

Posodobljene analize učinkovitosti za sekundarne opazovane dogodke so podprle koristi mRNK cepiva proti COVID-19 pri preprečevanju hude oblike COVID-19.

Učinkovitost cepiva proti hudi obliki COVID-19 je od 13. marca 2021 predstavljena samo za preskušance s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje (preglednica 4), saj je bilo število primerov COVID-19 pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2 enako kot pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje tako v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 kot pri placebo.

Preglednica 4: Učinkovitost cepiva – prvi pojav hude oblike COVID-19 pri preskušancih s predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 ali brez nje na podlagi podatkov Agencije za hrano in zdravila (FDA - Food and Drug Administration)* po 1. odmerku ali od 7. dne po 2. odmerku med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

| | mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1^a čas spremljanja (n2^b) | Placebo primeri n1^a čas spremljanja (n2^b) | Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)^c |
|----------------------------------|---|--|--|
| Po 1. odmerku ^d | 1 8,439 ^e (22.505) | 30 8,288 ^e (22.435) | 96,7 (80,3; 99,9) |
| 7 dni po 2. odmerku ^f | 1 6,522 ^g (21.649) | 21 6,404 ^g (21.730) | 95,3 (70,9; 99,9) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 (vključeni simptomi: zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja; nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape; mrzlica; nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah; nov pojav izgube okusa ali vonja; vnetje žrela; driska; bruhanje).

* Huda bolezen zaradi COVID-19, opredeljena po FDA, je potrjen COVID-19 in prisotnost vsaj 1 od naslednjega:

- klinični znaki v mirovanju, ki kažejo na hudo sistemsko bolezen (hitrost dihanja ≥ 30 vdihov na minuto, srčni utrip ≥ 125 utripov na minuto, nasičenost s kisikom ≤ 93 % na sobnem zraku na morsk gladini ali razmerje med parcialnim tlakom arterijskega kisika in frakcijo inspiriranega kisika < 300 mm Hg);
 - odpoved dihanja [opredeljena kot potreba po kisiku z velikim pretokom, neinvazivnem prezračevanju, mehanskem prezračevanju ali zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO - extracorporeal membrane oxygenation)];
 - dokazi o šoku (sistolični krvni tlak < 90 mm Hg, diastolični krvni tlak < 60 mm Hg ali potreba po vazopresorjih);
 - pomembna akutna ledvična, jetrna ali nevrološka disfunkcija;
 - sprejem v enoto intenzivne nege;
 - smrt.
- a. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- b. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- c. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper-Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.
- d. Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi 1. odmerka za vso razpoložljivo populacijo učinkovitosti (modificirana populacija z namenom zdravljenja), ki je vključevala vse randomizirane preskušance, ki so prejeli vsaj 1 odmerek študijske intervencije.
- e. Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 1. odmerka do konca obdobja spremljanja.
- f. Učinkovitost, ocenjena na podlagi populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan), ki je vključevala vse primerne randomizirane preskušance, ki so prejeli vse odmerke študijske intervencije na

podlagi randomizacije v vnaprej določenem oknu, in po presoji zdravnika nimajo drugih pomembnih odstopanj v protokolu.

- g. Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

Učinkovitost in imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let – po 2 odmerkih

V začetni analizi študije 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (kar predstavlja mediano trajanje spremljanja > 2 meseca po 2. odmerku) brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1.005 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 978 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 16 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 75,3; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1.119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1.110 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 78,1; 100,0).

Posodobljene analize učinkovitosti so bile izvedene z dodatnimi potrjenimi primeri COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebom nadzorovanim spremljanjem, kar v populaciji za oceno učinkovitosti predstavlja do 6 mesecev po 2. odmerku.

V posodobljeni analizi učinkovitosti v študiji 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1.057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1.030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1.119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1.109 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 87,5; 100,0).

V študiji 2 je bila 1 mesec po 2. odmerku izvedena analiza nevtralizirajočih titrov SARS-CoV-2 pri naključno izbrani podskupini udeležencev, ki do 1 meseca po 2. odmerku niso imeli seroloških ali viroloških dokazov o pretekli okužbi s SARS CoV-2, v kateri so primerjali odziv pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (n = 190), in preskušancih, starih od 16 do 25 let (n = 170).

Razmerje med geometrijskimi sredinami titrov (GMT - geometric mean titres) v starostni skupini od 12 do 15 let in starostni skupini od 16 do 25 let je bilo 1,76, z dvostranskim 95-% IZ od 1,47 do 2,10. Zato je bilo izpolnjeno 1,5-kratno merilo neinferiornosti, saj je bila spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje geometrijskih sredin [GMR-geometric mean ratio] > 0,67.

Imunogenost pri preskušancih, starih 18 let in več – po poživitvenem odmerku

Učinkovitost poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty temelji na oceni 50 %-titrov nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) v študiji 2. V tej študiji so poživitveni odmerki dali 5 do 8 mesecev (mediana 7 mesecev) po drugem odmerku. V študiji 2 so analize NT50, 1 mesec po poživitvenem odmerku primerjali z 1 mesecem po primarni seriji pri posameznikih, starih od 18 do 55 let, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov predhodne okužbe s SARS-CoV-2 do 1 meseca po poživitvenem odmerku, pokazale neinferiornost tako za razmerje geometrijskih sredin (GMR) kot za razliko stopenj serološkega odziva. Serološki odziv pri preskušancu so opredelili kot doseženo ≥ 4 -kratno povečanje NT50 od izhodišča (pred primarnimi serijami). Te analize so povzete v preglednici 5.

Preglednica 5: Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer) † (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – primerjava GMT in stopnje serološkega odziva 1 mesec po poživitvenem odmerku z 1 mesecem po primarni seriji – preskušanci, stari od 18 do 55 let, brez dokazov o okužbi do 1 meseca po poživitvenem odmerku* – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost po poživitvenem odmerku[±]

| | n | 1 mesec po poživitvenem odmerku (95-% IZ) | 1 mesec po primarni seriji (95-% IZ) | 1 mesec po poživitvenem odmerku/1 mesec po primarni seriji (97,5-% IZ) | Izpolnjen cilj neinferiornosti (D/N) |
|--|------------------|---|--|--|--------------------------------------|
| Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT^b) | 212 ^a | 2466,0 ^b (2202,6; 2760,8) | 750,6 ^b (656,2; 858,6) | 3,29 ^c (2,77; 3,90) | D ^d |
| Stopnja serološkega odziva (% za 50-% nevtralizirajoči titer[†]) | 200 ^e | 199 ^f 99,5 % (97,2 %; 100,0 %) | 196 ^f 98,0 % (95,0 %; 99,5 %) | 1,5 % ^g (-0,7 %; 3,7 % ^h) | D ⁱ |

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; NAAT = test amplifikacije nukleinske kisline (nucleic acid amplification test); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2); D/N = da/ne.

† NT50 za SARS-CoV-2 je bil določen s testom virusne mikronevtralizacije SARS-CoV-2 mNeonGreen.

Test uporablja fluorescenčni reporterski virus, pridobljen iz seva USA_WA1/2020, nevtralizacija virusa pa se odčita na monoslojih celic Vero. Vzorec NT50 je opredeljen kot recipročna razredčitev seruma, pri kateri se nevtralizira 50 % virusa.

- * Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (do 1 mesec po prejemu poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris]) in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1. meseca po poživitvenem odmerku, so bili vključeni v analizo.
- ± Vsi primarni preskušanci, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty, kot so bili prvotno randomizirani, so 2. odmerek prejeli znotraj vnaprej določenega časovnega okna (v 19 do 42 dneh po 1. odmerku), so prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, so imeli vsaj 1 veljaven in določen rezultat imunogenosti po poživitvenem odmerku iz krvi, odvzete v vnaprej določenem časovnem oknu (znotraj 28 do 42 dni po poživitvenem odmerku), in niso imeli drugih pomembnih odstopanj od protokola, kot je določil zdravnik.
- a. n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa v obeh časovnih točkah vzorčenja v določenem časovnem oknu.
- b. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR in 2-stranski 97,5-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo srednjih razlik logaritmov testov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
- d. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 97,5-% IZ za GMR > 0,67 in točkovna ocena GMR $\geq 0,80$.
- e. n = število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob izhodišču, 1 mesec po 2. odmerku in 1 mesec po poživitvenem odmerku znotraj vnaprej določenega časovnega okna. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
- f. Število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
- g. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (1 mesec po poživitvenem odmerku – 1 mesec po 2. odmerku).
- h. Prilagojeni 2-stranski IZ po Waldu za razliko v deležih, izražen v odstotkih.
- i. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 97,5-% IZ za razliko v odstotkih > -10 %.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več – po poživitvenem odmerku
 Vmesna analiza učinkovitosti študije 4, s placebom nadzorovane študije poživitvenega odmerka, izvedene pri približno 10.000 preskušancih, starih 16 let in več, ki so bili prej vključeni v študijo 2, je ovrednotila potrjene primere COVID-19, ki so se pojavili od najmanj 7 dni po poživitvenem cepljenju do presečnega datuma zbiranja podatkov 5. oktober 2021, kar predstavlja mediano 2,5 meseca spremljanja po poživitvenem odmerku. Poživitveni odmerek je bil uporabljen 5 do 13 mesecev (mediana 11 mesecev) po drugem odmerku. Ocenjena je bila učinkovitost poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty po primarni seriji glede na skupino s placebom, ki je prejela samo primarno serijo odmerkov.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več, brez predhodnega dokaza okužbe s SARS-CoV-2, je predstavljena v preglednici 6. Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih s predhodnimi dokazi okužbe s SARS-CoV-2 ali brez njih je bila 94,6 % (95-% interval zaupanja 88,5 % do 97,9 %), kar je podobno kot pri preskušancih brez dokazov o predhodni okužbi. Primarni primeri COVID-19, opaženi po 7 dneh po poživitvenem cepljenju, so bili 7 primarnih primerov v skupini, ki je dobila cepivo Comirnaty, in 124 primarnih primerov v skupini, ki je dobila placebo.

Preglednica 6: Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem cepljenju – preskušanci, stari 16 let in več, brez dokazov okužbe – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

| Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* | | | |
|---|--|--|--|
| | Comirnaty N ^a = 4.695 primeri n1 ^b čas spremljanja ^c (n2 ^d) | Placebo N ^a = 4.671 primeri n1 ^b čas spremljanja ^c (n2 ^d) | Relativna učinkovitost cepiva ^e % (95-% IZ ^f) |
| Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po poživitvenem odmerku | 6 0,823 (4.659) | 123 0,792 (4.614) | 95,3 (89,5; 98,3) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 (vključeni simptomi: zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja; nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape; mrzlica; nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah; nov pojav izgube okusa ali vonja; vnetje žrela; driska; bruhanje).

* Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (pred 7. dnem po prejemu poživitvenega odmerka) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob 1. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po poživitvenem odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- Relativna učinkovitost cepiva v skupini, ki je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (brez poživitvenega odmerka).
- Dvostranski interval zaupanja (IZ) za relativno učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.

Imunogenost obnovitvenega odmerka po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19

O učinkovitosti obnovitvenega odmerka cepiva Comirnaty (30 µg) pri posameznikih, ki so zaključili primarno cepljenje z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 (heterologni poživitveni odmerek), se sklepa iz podatkov o imunogenosti neodvisnega odprtega kliničnega preskušanja Nacionalnega

inštituta za zdravje (NIH - National Institutes of Health) faze 1/2 (NCT04889209), ki so ga izvedli v ZDA. V tej študiji so odrasli (stari od 19 do 80 let), ki so zaključili primarno cepljenje s serijo 2 odmerkov cepiva družbe Moderna 100 mkg (N = 51, povprečna starost 54 ± 17), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost 48 ± 14) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 mkg (N = 50, povprečna starost 50 ± 18) vsaj 12 tednov pred vključitvijo, ki v anamnezi niso imeli poročila o okužbi s SARS-CoV-2, prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty (30 mkg). Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje nevtralizacijskih titrov GMR po primarnih odmerkih cepiv družb Janssen, Moderna in cepiva Comirnaty.

Heterologni poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so ovrednotili tudi v študiji CoV-BOOST (EudraCT 2021 002175-19), ki je bilo multicentrično, randomizirano, nadzorovano preskušanje poživitvenega cepljenja faze 2 s tretjim odmerkom proti COVID-19, v katerem je sodelovalo 107 odraslih preskušancev (mediana starosti 71 let, interkvartilni razpon od 54 do 77 let), ki so bili randomizirani vsaj 70 dni po 2 odmerkih primarne serije cepljenja s cepivom družbe AstraZeneca. Po primarni seriji cepljenja s cepivom družbe AstraZeneca se je GMR-kratnik spremembe nevtralizirajočega protitelesa NT50 psevdovirusa (nemutiranega tipa) s heterolognim poživitvenim odmerkom cepiva Comirnaty povečal za 21,6-krat (n = 95).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Comirnaty pri pediatrični populaciji za preprečevanje COVID-19 (za podatke o pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Cepivo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o cepivu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o cepivu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Pri podganah, ki so jim intramuskularno injicirali cepivo Comirnaty (prejele so 3 polne odmerke za človeka enkrat na teden, kar je privedlo do relativno višjih ravni pri podganah zaradi razlik v telesni masi), so opazili nekaj edemov in eritemov na mestu injiciranja ter povečanje števila belih krvnih celic (vključno z bazofilci in eozinofilci), kar je skladno z vnetnim odzivom in vakuolacijo portalnih hepatocitov brez dokazov o okvari jeter. Vsi učinki so bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Študij genotoksičnosti in kancerogenosti niso izvedli. Pričakuje se, da sestavine cepiva (lipidi in mRNK) nimajo genotoksičnega potenciala.

Toksičnost za razmnoževanje

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj so raziskovali pri podganah v kombinirani študiji toksičnosti za plodnost in razvoj, kjer so samicam podgan intramuskularno injicirali cepivo Comirnaty pred parjenjem in med gestacijo (prejele so 4 polne odmerke za človeka, kar je privedlo do relativno večjih ravni pri podganah zaradi razlik v telesni masi, z razponom od 21. dneva pred parjenjem in do 20. dneva gestacije). Odzivi z nevtralizirajočimi protitelesi proti SARS-CoV-2 so bili prisotni v živali

materi od obdobja pred parjenjem do konca študije na 21. dan po kotitvi in tudi v plodovih ter mladičih. Učinki, povezani s cepivom, niso vplivali na plodnost samic, brejost ali razvoj zarodka in ploda ali mladičev. Podatki za cepivo Comirnaty glede prehajanja cepiva skozi posteljico ali izločanje v mleko niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)

2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradakilacetamid (ALC-0159)

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

holesterol

trometamol

trometamolijev klorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

Zamrznjena viala

12 mesecev, shranjena pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Cepivo v pakiranju po 10 vial, shranjeno pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ lahko odtalite pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ v 6 urah ali pa posamezne viale odtalite pri sobni temperaturi (do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za 30 minut.

Odtaljena viala

10 tednov shranjevanja in prevažanja pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ znotraj 12-mesečnega roka uporabnosti.

- Pri premiku cepiva v hrambo pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ je treba posodobljeni datum izteka roka uporabnosti zapisati na škatlo, cepivo pa je treba do posodobljenega datuma izteka roka uporabnosti uporabiti ali zavreči. Prvotni datum izteka roka uporabnosti je treba prečrtati.
- Cepivo, prevzeto pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, je treba shranjevati pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Datum izteka roka uporabnosti na škatli mora biti posodobljen na rok uporabnosti pri shranjevanju v hladilniku, prvotni datum izteka roka uporabnosti pa prečrtan.

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete do 12 ur pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Ravnanje pri odstopanju od zahtevane temperature med shranjevanjem v hladilniku

- Podatki o stabilnosti kažejo, da je zaprta viala stabilna do 10 tednov, če je shranjena pri

temperaturi od $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $2\text{ }^{\circ}\text{C}$, znotraj 10-tedenskega obdobja shranjevanja pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- Podatki o stabilnosti kažejo, da je mogoče vialo shraniti za do 24 ur pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, vključno z do 12 ur po prvem prebodenju.

Ta informacija predstavlja smernice za zdravstvene delavce v primeru začasnih odstopanj od zahtevane temperature shranjevanja.

Odperta viala

Dokazani sta bili 12-urna kemična in fizikalna stabilnost med uporabo pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj, razen če način odpiranja izključuje tveganja za mikrobo kontaminacijo. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Med shranjevanjem je treba čim bolj zmanjšati izpostavljenost sobni svetlobi, neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2,25 ml disperzije v 2-ml prozorni večodmerni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in sivo odtržno plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom. Ena viala vsebuje 6 odmerkov, glejte poglavje 6.6.

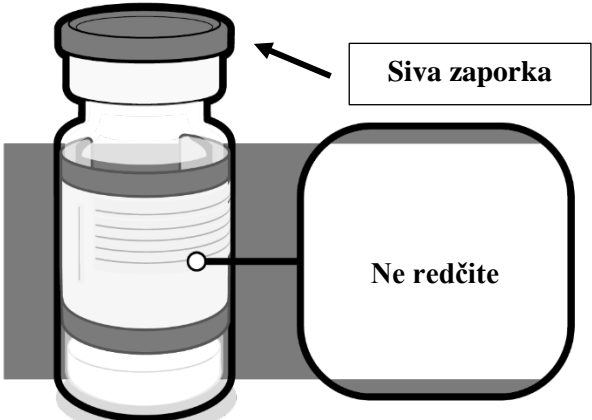
Velikosti pakiranja: 10 vial ali 195 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

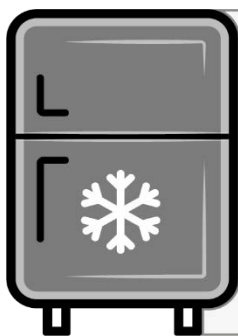
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za ravnanje

Cepivo Comirnaty mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

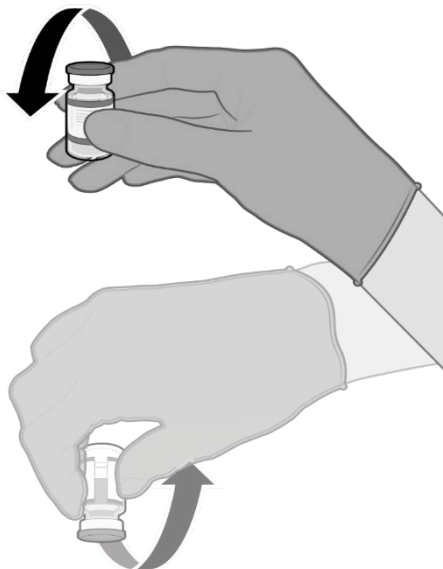
| POTRDITEV VIALE CEPIVA COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/ODMEREK DISPERZIJA ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ) | |
|---|---|
|  | <ul style="list-style-type: none">• Preverite, ali ima viala sivo plastično zaporko.• Če ima viala vijolično plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za odmerek za injiciranje.• Če ima viala oranžno plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje. |

**ROKOVANJE S CEPIVOM COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/ODMEREK
DISPERZIJA ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ) PRED UPORABO**



**Shranjujte do
10 tednov pri
temperaturi
od 2 °C do 8 °C,
rok uporabnosti
na škatli
posodobite**

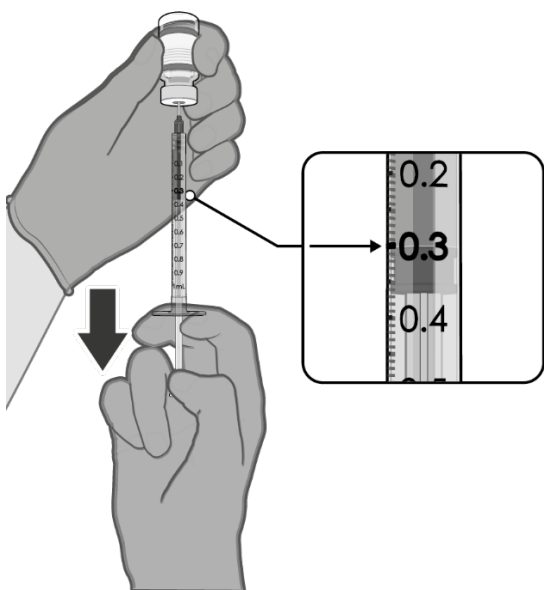
- Če je večodmerna viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene vialo prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pakiranje z 10 vialami se odtali v 6 urah. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
- Ko vialo premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte vialo lahko shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene vialo je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.



Previdno x 10

- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfnе delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.

**PRIPRAVA POSAMEZNIH 0,3 ml ODMERKOV CEPIVA COMIRNATY
30 MIKROGRAMOV/ODMEREK DISPERZIJA ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ)**



0,3 ml cepiva

- Zamašek vialo z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty.

Za izvlek šestih odmerkov iz ene vialo je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora.

Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene vialo.

- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavržite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1528/002
EU/1/20/1528/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. december 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 03. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je večodmerna viala z oranžno zaporko, ki jo je treba pred uporabo razredčiti.

Ena viala (1,3 ml) po redčenju vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 10 mikrogramov tozinamerana, mRNA cepiva proti COVID-19 (vdelano v lipidne nanodelce).

Tozinameran je enoverižna, informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5' koncu, izdelana z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (S (spike) protein) virusa SARS-CoV-2.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za disperzijo za injiciranje (sterilni koncentrat)
Cepivo je bela do belkasta zamrznjena disperzija (pH: 6,9–7,9).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2, pri otrocih, starih od 5 do 11 let.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let)

Cepivo Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek se daje intramuskularno po razredčitvi kot primarna serija 2 odmerkov (vsak po 0,2 ml). Drugi odmerek je priporočljivo dati 3 tedne po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 5 let ali več

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče najmanj 28 dni po drugem odmerku dati tretji odmerek kot del primarne serije (glejte poglavje 4.4).

Zamenljivost

Medsebojna zamenljivost cepiva Comirnaty s cepivi proti COVID-19 drugih proizvajalcev za dokončanje primarne serije cepljenja ni dokazana. Posamezniki, ki so prejeli odmerek cepiva Comirnaty, naj prejmejo še drugi odmerek cepiva Comirnaty, da zaključijo primarno serijo cepljenja.

Cepivo Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek se lahko uporablja le za otroke, stare od 5 do 11 let.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Comirnaty pri otrocih, starih manj kot 5 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

Cepivo Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je treba dati intramuskularno po redčenju (glejte poglavje 6.6).

Po redčenju vsebujejo vialo cepiva Comirnaty 10 odmerkov po 0,2 ml cepiva. Za izvlek 10 odmerkov iz ene vialo je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek 10 odmerkov iz ene vialo. Ne glede na vrsto injekcijske brizge in igle:

- En odmerek mora vsebovati 0,2 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,2 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Prednostno mesto je deltoidna mišica nadlakti.

Cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva se ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Za varnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede odtaljevanja, rokovanja in odstranjevanja cepiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Splošna priporočila

Preobčutljivost in anafilaksija

Poročali so o primerih anafilaksije. Za primere anafilaktične reakcije, do katere lahko pride po cepljenju, morata biti na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor cepljenih oseb.

Po cepljenju se priporoča vsaj 15-minutno skrbno spremljanje. Osebe, ki se jim je po predhodnem odmerku cepiva Comirnaty pojavila anafilaksija, ne smejo prejeti nadaljnega odmerka.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis. Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.8). Iz razpoložljivih podatkov je razvidno, da se potek miokarditisa in perikarditisa po cepljenju ne razlikuje od miokarditisa ali perikarditisa na splošno.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome miokarditisa in perikarditisa. Cepljenim osebam (vključno s starši ali skrbniki) je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih po cepljenju pojavijo simptomi, ki kažejo na miokarditis ali perikarditis, kot so (akutna in vztrajna) bolečina v prsnem košu, kratka sapa ali palpitacije.

Za diagnosticiranje in zdravljenje te bolezni morajo zdravstveni delavci preveriti smernice in/ali se posvetovati s specialisti.

Tveganja za miokarditis po tretjem odmerku cepiva Comirnaty še niso opredelili.

Reakcije, povezane s tesnobo

V povezavi s samim postopkom cepljenja se lahko pojavijo reakcije, povezane s tesnobo, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopo), hiperventilacijo ali reakcije, povezane s stresom (npr. omotica, palpitacije, zvišanje srčnega utripa, spremembe krvnega tlaka, parestezija, hipestezija in znojenje). Reakcije, povezane s stresom, so začasne in minejo same od sebe. Posameznikom je treba svetovati, naj izvajalcu cepljenja povejo za simptome, da se jih oceni. Za preprečevanje poškodb zaradi omedlevice mora biti poskrbljeno za previdnostne ukrepe.

Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri posameznikih s hudimi akutnimi vročinskimi stanji ali akutno okužbo. Prisotnost manjše okužbe in/ali blago zvišana telesna temperatura ni razlog za zakasnitev cepljenja.

Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Kot pri drugih intramuskularnih injkcijah je treba posameznikom, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, imajo trombocitopenijo ali motnje strjevanja krvi (kot je hemofilija) cepivo dati previdno, saj se lahko pri teh posameznikih po intramuskularnem injiciranju pojavi krvavitev ali modrice.

Imunokompromitirani posamezniki

Učinkovitosti in varnosti cepiva niso ocenili pri imunokompromitiranih posameznikih, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresive. Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

Priporočilo za razmislek o tretjem odmerku pri hudo imunokompromitiranih posameznikih temelji na omejenih seroloških dokazih iz serije primerov v literaturi, in sicer iz kliničnega vodenja jatrogeno imunokompromitiranih odraslih bolnikov po presaditvi solidnih organov (glejte poglavje 4.2).

Trajanje zaščite

Trajanje zaščite, ki jo zagotavlja to cepivo, ni znano, saj se še vedno ugotavlja v potekajočih kliničnih preskušanjih.

Omejitev učinkovitosti cepljenja

Kot pri vseh cepivih cepljenje s cepivom Comirnaty morda ne štiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po drugem odmerku cepiva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty z drugimi cepivi niso proučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod in poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu Comirnaty zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Comirnaty nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih

V 3. študiji je skupno 1.518 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 750 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize 3. študije, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 6. september 2021, je bilo 2.158 (95,1 %) (1.444 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 714 s placebom) otrok spremljanih vsaj 2 meseca po drugem odmerku cepiva Comirnaty 10 mikrogramov. Analiza podatkov o neželenih dogodkih v 3. študiji 2./3. faze je vključevala tudi drugih 2.379 udeležencev [1.591 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 788 s placebom], od katerih jih je imelo 71,2 % obdobje spremljanja vsaj 2 tedna po 2. odmerku do presečnega datuma 8. oktobra 2021. Varnostna ocena 3. študije je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 15 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri preskušancih, starih 16 let ali več. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 30 %), rdečina in oteklina na mestu injiciranja (> 20 %), mialgija in mrzlica (> 10 %).

Mladostniki, stari od 12 do 15 let – po 2 odmerkih

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2.260 mladostnikov (1.131 Comirnaty in 1.129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1.559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo)

spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Vrednotenje varnosti v študiji 2 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri preskušancih, starih 16 let ali več. Najpogostejši neželeni učinki pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja ($> 90\%$), utrujenost in glavobol ($> 70\%$), mialgija in mrzlica ($> 40\%$), artralgija in pireksija ($> 20\%$).

Preskušanci, stari 16 let ali več – po 2 odmerkih

V študiji 2 je skupaj 22.026 preskušancev, starih 16 let ali več, prejelo vsaj en odmerek cepiva Comirnaty 30 mikrogramov in skupaj 22.021 preskušancev, starih 16 let ali več, je prejelo placebo (vključno s 138 oz. 145 mladostniki, starimi 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebo). Dva odmerka cepiva Comirnaty je prejelo skupno 20.519 preskušancev, starih 16 let ali več.

V času analize študije 2 s presečnim datumom za zbiranje podatkov 13. marec 2021 za s placebo nadzorovano slepo obdobje spremljanja do datumov razkritja preskušancev so skupaj 25.651 (58,2 %) preskušancev (13.031 v skupini s cepivom Comirnaty in 12.620 v skupini s placebo), starih 16 let in več, spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15.111 (7.704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7.407 v skupini s placebo) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10.540 preskušancev (5.327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5.213 v skupini s placebo), starih 56 let ali več.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 16 let ali več, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja ($> 80\%$), utrujenost ($> 60\%$), glavobol ($> 50\%$), mialgija ($> 40\%$), mrzlica ($> 30\%$), artralgija ($> 20\%$) in pireksija ter oteklina na mestu injiciranja ($> 10\%$) in so bili po intenzivnosti običajno blagi ali zmerni ter so v nekaj dneh po cepljenju izzveneli. Z večjo starostjo je bila povezana nekoliko manjša pogostnost reaktogenih dogodkov.

Varnostni profil pri 545 preskušancih, starih 16 let ali več, ki so prejeli cepivo Comirnaty in so bili ob izhodišču seropozitivni za SARS-CoV-2, je bil podoben tistemu pri splošni populaciji.

Preskušanci, stari 16 let in več – po poživitvenem odmerku

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 s 306 odraslimi, starimi od 18 do 55 let, ki so dokončali izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 6 mesecev (razpon od 4,8 do 8,0 mesecev) po 2. odmerku.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 2 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 18 do 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 60 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 30 %), mrzlica in artralgija (> 20 %).

V študiji 4, s placebom nadzorovani študiji poživitvenega odmerka, so preskušanci, stari 16 let in več, prej vključeni v študijo 2, prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty (5.081 preskušancev) ali placebo (5.044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,5 meseca po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (5. oktober 2021). Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Poživitveni odmerek po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19

V 5 neodvisnih študijah o uporabi poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri posameznikih, ki so zaključili primarno cepljenje z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 (heterologni poživitveni odmerek), niso identificirali novih težav v zvezi z varnostjo (glejte poglavje 5.1).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva na trg pri posameznikih, starih 5 let ali več

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$);

pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$);

občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$);

redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$);

zelo redki ($< 1/10.000$);

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki cepiva Comirnaty iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva na trg pri posameznikih, starih 5 let ali več

| Organski sistem | Zelo pogosti ($\geq 1/10$) | Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) | Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) | Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) | zelo redki ($< 1/10.000$) | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---|---|-----------------------------|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | | limfadenopatija ^a | | | |
| Bolezni imunskega sistema | | | preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija ^b , angioedem ^b) | | | anafilaksija |
| Presnovne in prehranske motnje | | | zmanjšan apetit | | | |
| Psihiatrične motnje | | | nespečnost | | | |
| Bolezni živčevja | glavobol | | letargija | akutna periferna paraliza obraza ^c | | parestezija ^d ; hipestezija ^d |

| Organski sistem | Zelo pogosti (≥ 1/10) | Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10) | Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100) | Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000) | zelo redki (< 1/10.000) | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|---|--|---|--|---------------------------------|---|--|
| Srčne bolezni | | | | | miokarditis ^d ; perikarditis ^d | |
| Bolezni prebavil | driska ^d | navzea; bruhanje ^d | | | | |
| Bolezni kože in podkožja | | | hiperhidroza; nočno potenje | | | multiformni eritem ^d |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | artralgija; mialgija | | bolečine v okončinah ^e | | | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija ^f ; oteklina na mestu injiciranja | rdečina na mestu injiciranja ^h | astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja | | | obsežno otekanje cepljenega uda ^d ; otekanje obraza ^g |

- Pri preskušancih, ki so prejeli pozitivni odmerek, so v študiji 4 opazili večjo pogostnost limfadenopatije (2,8 % v primerjavi z 0,4 %) v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli 2 odmerka.
- Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
- V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizi obraza poročali pri štirih preskušancih v skupini, ki je prejela mRNA cepivo proti COVID-19. Obrazna paraliza je nastopila na 37. dan po 1. odmerku (preskušane ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizi obraza.
- Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju po prihodu cepiva na trg.
- Velja za cepljeno roko.
- Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
- V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.
- Rdečina na mestu injiciranja se je pogosteje (zelo pogosto) pojavila pri otrocih, starih od 5 do 11 let.

Opis izbranih neželenih učinkov

Miokarditis

Povečano tveganje za miokarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty je največje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.4).

V dveh velikih evropski farmakoepidemioloških študijah so ocenili čezmerno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 0,265 (95-% IZ 0,255–0,275) dodatnih primerov miokarditisa pri 12–29 letnih moških na 10.000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je v 28 dneh po drugem odmerku prišlo do 0,57 (95-% IZ 0,39–0,75) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10.000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni**

center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). Če je mogoče, naj poročilo vsebuje številko serije cepiva.

4.9 Preveliko odmerjanje

Na voljo so podatki o prevelikem odmerjanju za 52 preskušancev, ki so prejeli 58 mikrogramov cepiva Comirnaty kot posledica napake pri redčenju. Prejemniki cepiva niso poročali o povečani reaktogenosti ali neželenih učinkih.

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje vitalnih funkcij in morebitno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BX03

Mehanizem delovanja

Informacijska RNK s spremenjenimi nukleozidi v cepivu Comirnaty je formulirana v lipidnih nanodelcih, kar omogoča dostavo RNK, ki se ne replicira, v gostiteljsko celico in omogoči neposredno prehodno izražanje antigena S virusa SARS-CoV-2. mRNK kodira v membrani sidrano beljakovino S polne dolžine, z dvema točkovnima mutacijama v osrednji vijačnici. Mutacija teh dveh aminokislin v prolin zaklene S v antigensko prednostno prefuzijsko konformacijo. Cepivo izzove nastanek nevtralizirajočih protiteles in celičnega imunskega odziva na konični antigen (S antigen), kar lahko prispeva k zaščiti pred COVID-19.

Učinkovitost

Študija 2 je multicentrična, multinacionalna, randomizirana, s placebom nadzorovana, za opazovalca slepa študija faze 1/2/3 za določanje odmerka, izbiro kandidatov za cepivo in ugotavljanje učinkovitosti pri preskušancih, starih 12 let ali več. Randomizacija je bila stratificirana po starosti: od 12 do 15 let, od 16 do 55 let in 56 let ali več; najmanj 40 % preskušancev je bilo starih 56 let ali več. Iz študije so bili izključeni imunokompromitirani preskušanci in tisti, ki so imeli predhodno klinično ali mikrobiološko diagnozo COVID-19. Vključeni so bili preskušanci z obstoječo stabilno boleznijo, opredeljeno kot bolezen, pri kateri ni potrebna pomembna zamenjava zdravljenja ali hospitalizacija zaradi poslabšanja bolezni v 6 tednih pred vključitvijo, prav tako pa tudi preskušanci z znano stabilno okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ali virusom hepatitisa B (HBV).

Učinkovitost pri preskušancih, starih 16 let ali več – po 2 odmerkih

V 2./3. fazi študije 2 je bilo na podlagi podatkov, zbranih do 14. novembra 2020, enakomerno randomiziranih približno 44.000 preskušancev, ki so prejeli 2 odmerka mRNK cepiva proti COVID-19 ali placeba. Analize učinkovitosti so vključevale preskušance, ki so prejeli drugi odmerek cepiva v 19 do 42 dneh po prvem cepljenju. Večina (93,1 %) prejemnikov cepiva je drugi odmerek dobila od 19 do 23 dni po 1. odmerku. Načrtovano je do 24-mesečno spremljanje preskušancev po 2. odmerku za oceno varnosti in učinkovitosti proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci upoštevati, da je moralo pred cepljenjem proti gripi ali po njem miniti najmanj 14 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci do zaključka študije upoštevati, da je moralo pred prejemom izdelkov iz krvi/plazme ali imunoglobulinov ali po tem miniti vsaj 60 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19.

Populacija za analizo primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je vključevala 36.621 preskušancev, starih 12 let ali več (18.242 v skupini, cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19, in 18.379 v skupini s placebom), ki niso imeli dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-

2 znotraj 7 dni po prejemu 2. odmerka cepiva. Poleg tega je bilo 134 preskušancev starih od 16 do 17 let (66 v skupini, ki je prejela mRNA cepivo proti COVID-19 in 68 v skupini, ki je prejela placebo), 1.616 preskušancev pa je bilo starih 75 ali več (804 v skupini, ki je prejela mRNA cepivo proti COVID-19 in 812 v skupini, ki je prejela placebo).

V času primarne analize učinkovitosti so preskušance spremljali glede simptomatskega COVID-19 skupaj 2.214 oseb-let v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 in skupaj 2.222 oseb-let v skupini s placebom.

Pomembnih kliničnih razlik v celokupni učinkovitosti cepiva pri preskušancih s tveganjem za hudo obliko COVID-19, vključno s tistimi z 1 ali več sočasnimi boleznimi, ki povečujejo tveganje za hudo obliko COVID-19 (npr. astma, indeks telesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 2.

Preglednica 2: Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokazov okužbe pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan)

| Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* | | | |
|--|--|---|--|
| Podskupina | mRNA cepivo proti COVID-19 N^a = 18.198 primeri n1^b čas spremljanja^c (n2^d) | Placebo N^a = 18.325 primeri n1^b čas spremljanja^c (n2^d) | učinkovitost cepiva % (95-% IZ)^e |
| Vsi preskušanci | 8 2,214 (17.411) | 162 2,222 (17.511) | 95,0 (90,0; 97,9) |
| 16 do 64 let | 7 1,706 (13.549) | 143 1,710 (13.618) | 95,1 (89,6; 98,1) |
| 65 let in starejši | 1 0,508 (3.848) | 19 0,511 (3.880) | 94,7 (66,7; 99,9) |
| 65 do 74 let | 1 0,406 (3.074) | 14 0,406 (3.095) | 92,9 (53,1; 99,8) |
| 75 let in starejši | 0 0,102 (774) | 5 0,106 (785) | 100,0 (-13,1; 100,0) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 [*Definicija primera: (vsaj 1 od) zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja, nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape, mrzlica, nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah, nov pojav izgube okusa ali vonja, vnetje žrela, driska ali bruhanje.]

* Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (pred 7. dnem po prejemu zadnjega odmerka) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom amplifikacije nukleinske kisline (NAAT, nucleic acid amplification test) [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

Učinkovitost mRNA cepiva proti COVID-19 pri preprečevanju prvega pojava COVID-19 od 7 dni po 2. odmerku v primerjavi s placebom je bila 94,6 % (95-% interval zaupanja 89,6 % do 97,6 %) pri preskušancih, starih 16 let ali več, z dokazi predhodne okužbe s SARS-CoV-2 ali brez nje.

Dodatno so analize podskupin glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti pokazale podobne ocene učinkovitosti pri vseh podskupinah glede na spol in etnično skupino, ter tudi pri preskušancih s pridruženimi boleznimi, povezanimi z velikim tveganjem za COVID-19.

Posodobljene analize učinkovitosti so bile izvedene z dodatnimi potrjenimi primeri COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebom nadzorovanim spremljanjem, kar v populaciji za oceno učinkovitosti predstavlja do 6 mesecev po 2. odmerku.

Posodobljeni podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 3.

Preglednica 3: Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* pred 7. dnevom po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan) med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

| Podskupina | mRNK cepivo proti COVID-19 N^a = 20.998 primeri n^{1b} čas spremljanja^c (n^{2d}) | Placebo N^a = 21.096 primeri n^{1b} čas spremljanja^c (n^{2d}) | Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)^e |
|------------------------------|--|---|--|
| Vsi preskušanci ^f | 77 6,247 (20.712) | 850 6,003 (20.713) | 91,3 (89,0; 93,2) |
| 16 do 64 let | 70 4,859 (15.519) | 710 4,654 (15.515) | 90,6 (87,9; 92,7) |
| 65 let in starejši | 7 1,233 (4.192) | 124 1,202 (4.226) | 94,5 (88,3; 97,8) |
| 65 do 74 let | 6 0,994 (3.350) | 98 0,966 (3.379) | 94,1 (86,6; 97,9) |
| 75 let in starejši | 1 0,239 (842) | 26 0,237 (847) | 96,2 (76,9; 99,9) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 (vključeni simptomi: zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja; nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape; mrzlica; nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah; nov pojav izgube okusa ali vonja; vnetje žrela; driska; bruhanje).

* Preskušanci, ki niso imeli dokazov predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnevom po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specificirani skupini.
- n¹ = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n² = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.
- Vključeni potrjeni primeri pri preskušancih, starih od 12 do 15 let: 0 v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19; 16 v skupini, ki je prejela placebo.

V posodobljeni analizi učinkovitosti je bila učinkovitost mRNA cepiva proti COVID-19 pri preprečevanju prvega pojava COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku v primerjavi s placebom 91,1 % (95-% IZ 88,8 % do 93,0 %) pri preskušancih v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost, z dokazi o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 ali brez njih.

Dodatno so posodobljene analize učinkovitosti po podskupinah pokazale podobne ocene učinkovitosti glede na spol in etnične skupine, zemljepisno lego ter tudi pri preskušancih s pridruženimi boleznimi in debelostjo, povezanimi z velikim tveganjem za hudo obliko COVID-19.

Učinkovitost proti hudi obliki COVID-19

Posodobljene analize učinkovitosti za sekundarne opazovane dogodke so podprle koristi mRNA cepiva proti COVID-19 pri preprečevanju hude oblike COVID-19.

Učinkovitost cepiva proti hudi obliki COVID-19 je od 13. marca 2021 predstavljena samo za preskušance s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje (preglednica 4), saj je bilo število primerov COVID-19 pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2 enako kot pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje tako v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 kot pri placebu.

Preglednica 4: Učinkovitost cepiva – prvi pojav hude oblike COVID-19 pri preskušancih s predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 ali brez nje na podlagi podatkov Agencije za hrano in zdravila (FDA - Food and Drug Administration)* po 1. odmerku ali od 7. dne po 2. odmerku med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

| | mRNA cepivo proti COVID-19 primeri n1^a čas spremljanja (n2^b) | Placebo primeri n1^a čas spremljanja (n2^b) | Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)^c |
|----------------------------------|---|--|--|
| Po 1. odmerku ^d | 1 8,439 ^e (22.505) | 30 8,288 ^e (22.435) | 96,7 (80,3; 99,9) |
| 7 dni po 2. odmerku ^f | 1 6,522 ^g (21.649) | 21 6,404 ^g (21.730) | 95,3 (70,9; 99,9) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 (vključeni simptomi: zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja; nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape; mrzlica; nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah; nov pojav izgube okusa ali vonja; vnetje žrela; driska; bruhanje).

* Huda bolezen zaradi COVID-19, opredeljena po FDA, je potrjen COVID-19 in prisotnost vsaj 1 od naslednjega:

- klinični znaki v mirovanju, ki kažejo na hudo sistemsko bolezen (hitrost dihanja ≥ 30 vdihov na minuto, srčni utrip ≥ 125 utripov na minuto, nasičenost s kisikom ≤ 93 % na sobnem zraku na morsk gladini ali razmerje med parcialnim tlakom arterijskega kisika in frakcijo inspiriranega kisika < 300 mm Hg);
- odpoved dihanja [opredeljena kot potreba po kisiku z velikim pretokom, neinvazivnem prezračevanju, mehanskem prezračevanju ali zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO - extracorporeal membrane oxygenation)];
- dokazi o šoku (sistolični krvni tlak < 90 mm Hg, diastolični krvni tlak < 60 mm Hg ali potreba po vazopresorjih);
- pomembna akutna ledvična, jetrna ali nevrološka disfunkcija;
- sprejem v enoto intenzivne nege;
- smrt.

a. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.

b. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

- c. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.
- d. Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi 1. odmerka za vso razpoložljivo populacijo učinkovitosti (modificirana populacija z namenom zdravljenja), ki je vključevala vse randomizirane preskušance, ki so prejeli vsaj 1 odmerek študijske intervencije.
- e. Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 1. odmerka do konca obdobja spremljanja.
- f. Učinkovitost, ocenjena na podlagi populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan), ki je vključevala vse primerne randomizirane preskušance, ki so prejeli vse odmerke študijske intervencije na podlagi randomizacije v vnaprej določenem oknu, in po presoji zdravnika nimajo drugih pomembnih odstopanj v protokolu.
- g. Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

Učinkovitost in imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let – po 2 odmerkih

V začetni analizi študije 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (kar predstavlja mediano trajanje spremljanja > 2 meseca po 2. odmerku) brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1.005 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 978 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 16 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 75,3; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1.119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1.110 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 78,1; 100,0).

Posodobljene analize učinkovitosti so bile izvedene z dodatnimi potrjenimi primeri COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebom nadzorovanim spremljanjem, kar v populaciji za oceno učinkovitosti predstavlja do 6 mesecev po 2. odmerku.

V posodobljeni analizi učinkovitosti v študiji 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1.057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1.030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1.119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1.109 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 87,5; 100,0).

V študiji 2 je bila 1 mesec po 2. odmerku izvedena analiza nevtralizirajočih titrov SARS-CoV-2 pri naključno izbrani podskupini udeležencev, ki do 1 meseca po 2. odmerku niso imeli seroloških ali viroloških dokazov o pretekli okužbi s SARS CoV-2, v kateri so primerjali odziv pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (n = 190), in preskušancih, starih od 16 do 25 let (n = 170).

Razmerje med geometrijskimi sredinami titrov (GMT - geometric mean titres) v starostni skupini od 12 do 15 let in starostni skupini od 16 do 25 let je bilo 1,76, z dvostranskim 95-% IZ od 1,47 do 2,10. Zato je bilo izpolnjeno 1,5-kratno merilo neinferiornosti, saj je bila spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje geometrijskih sredin [GMR-geometric mean ratio] > 0,67.

Učinkovitost in imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih

3. študija je študija 1./2./3. faze, sestavljena iz odprtega dela za ugotavljanje odmerka cepiva (1. faza) in multicentričnega, večnacionalnega, randomiziranega, s fiziološko raztopino kot placebom nadzorovanega, za opazovalca slepega dela učinkovitosti (2./3. faza), v katero so bili vključeni preskušanci, stari od 5 do 11 let. Večina (94,4 %) randomiziranih prejemnikov cepiva je 19 do 23 dni po 1. odmerku prejela 2. odmerek.

Opisni rezultati učinkovitosti cepiva pri otrocih, starih od 5 do 11 let brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2, so predstavljeni v preglednici 5. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi s

SARS-CoV-2 niso opazili nobenega primera COVID-19 niti v skupini s cepivom niti v skupini, ki je prejela placebo.

Preglednica 5: Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku: brez dokazov o okužbi pred 7. dnevom po 2. odmerku – 2./3. faza – otroci, stari od 5 do 11 let v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

| Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2* | | | |
|--|---|--|--|
| | mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N^a = 1.305 primeri n1^b Čas spremljanja^c (n2^d) | Placebo N^a = 663 primeri n1^b Čas spremljanja^c (n2^d) | Učinkovitost cepiva % (95-% IZ) |
| Otroci, stari od 5 do 11 let | 3 0,322 (1.273) | 16 0,159 (637) | 90,7 (67,7; 98,3) |

Opomba: Potrjeni primeri so bili določeni po metodi verižne reakcije s polimerazo in reverzno transkriptazo (RT-PCR, Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) in vsaj 1 simptomom, skladnim s COVID-19 (vključeni simptomi: zvišana telesna temperatura, nov pojav kašlja ali poslabšanje kašlja; nov pojav kratke sape ali poslabšanje kratke sape; mrzlica; nov pojav bolečine v mišicah ali povečanje bolečine v mišicah; nov pojav izgube okusa ali vonja; vnetje žrela; driska; bruhanje).

* Preskušanci, ki niso imeli dokazov predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnevom po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifični skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

V 3. študiji so z analizo 50-odstotnih nevtralizirajočih titrov SARS-CoV-2 (NT50) 1 mesec po 2. odmerku v naključno izbrani podskupini preskušancev pokazali učinkovitost z imunske premostitvijo imunskih odzivov, kjer so otroke, stare od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) v 2./3. fazi 3. študije, primerjali s preskušanci, stari od 16 do 25 let v 2./3. fazi 2. študije, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov o pretekli okužbi s SARS-CoV-2 do 1 meseca po 2. odmerku. Vnaprej določena merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za razmerje geometrijskih sredin (GMR) kot za razliko v seroodzivu, pri čemer je bil seroodziv opredeljen kot doseganje vsaj 4-kratnega povečanja NT50 SARS-CoV-2 od izhodiščne vrednosti (pred 1. odmerkom).

GMR za NT50 SARS-CoV-2 1 mesec po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) v primerjavi s tistimi pri mladih odraslih, starih od 16 do 25 let, je bil 1,04 (2-stranski 95-% IZ: 0,93; 1,18). Med preskušanci brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do 1 meseca po 2. odmerku je imelo 99,2 % otrok, starih od 5 do 11 let, in 99,2 % preskušancev, starih od 16 do 25 let, seroodziv 1 mesec po 2. odmerku. Razlika v deležih preskušancev, ki so imeli seroodziv, med obema starostnima skupinama (otroci – mlajši odrasli), je bila 0,0 % (2-stranski 95-% IZ: -2,0 %, 2,2 %). Te informacije so predstavljene v preglednici 6.

Preglednica 6: Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (3. študija) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (2. študija) – preskušanci brez dokazov o okužbi do 1 mesec po 2. odmerku – podskupina za imunsko premostitev – 2./3. faza – populacija z možnostjo ovrednotenja imunogenosti

| | | mRNK cepivo proti COVID-19 | | 5 do 11 let/ 16 do 25 let | |
|---|----------------------------|--|---|---|--|
| | | 10 µg/odmerek 5 do 11 let N ^a = 264 | 30 µg/odmerek 16 do 25 let N ^a = 253 | | |
| | Časovna točka ^b | GMT ^c (95 % IZ ^c) | GMT ^c (95 % IZ ^c) | GMR ^d (95 % IZ ^d) | Izpolnjen cilj imunske premostitve ^e (D/N) |
| Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra^f (GMT^c) | 1 mesec po 2. odmerku | 1.197,6 (1.106,1; 1.296,6) | 1.146,5 (1.045,5; 1.257,2) | 1,04 (0,93; 1,18) | D |
| | Časovna točka ^b | n ^g (%) (95-% IZ ^h) | n ^g (%) (95-% IZ ^h) | Razlika % ⁱ (95-% IZ ^j) | Izpolnjen cilj imunske premostitve ^k (D/N) |
| Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer^f | 1 mesec po 2. odmerku | 262 (99,2) (973; 99,9) | 251 (99,2) (972; 99,9) | 0,0 (-2,0; 2,2) | D |

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio);

GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NAAT = test amplifikacije nukleinske kisline (nucleic acid amplification test); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

Opomba: Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (do 1. meseca po odvzemu vzorca krvi po 2. odmerku) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob obisku za 1. odmerek in 1 mesec po 2. odmerku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob obiskih za 1. in 2. odmerek), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1 mesec po odvzemu krvi po 2. odmerku), in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4 -kratnega povečanja od izhodišča (pred 1. odmerkom). Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju $\geq 4 \times$ LLOQ šteje za seroodziv.

- N = število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati analize pred cepljenjem in 1 mesec po 2. odmerku. Te vrednosti so tudi imenovalci, uporabljeni pri izračunih odstotkov za stopnje seroodzivov.
- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (od 5 do 11 let minus od 16 do 25 let) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
- Imunska premostitev na podlagi GMT je dosežena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena GMR $\geq 0,8$.
- NT50 za SARS-CoV-2 je bil določen s testom virusne mikronevtralizacije SARS-CoV-2 mNeonGreen. Test uporablja fluorescenčni reporterski virus, pridobljen iz seva USA_WA1/2020, nevtralizacija virusa pa se odčita na monoslojih celic Vero. Vzorec NT50 je opredeljen kot recipročna razreditev seruma, pri kateri se nevtralizira 50 % virusa.
- n = število preskušancev s seroodzivom na podlagi NT50 1 mesec po 2. odmerku.
- Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
- Razlika v deležih, izražena v odstotkih (od 5 do 11 let minus od 16 do 25 let).
- 2-stranski IZ, ki temelji na metodi Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izraženo v odstotkih.
- Imunska premostitev, ki temelji na stopnji seroodziva, je dosežena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v seroodzivu večja od -10,0 %.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom Comirnaty pri pediatrični populaciji za preprečevanje COVID-19 (za podatke o pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Cepivo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o cepivu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o cepivu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Pri podganah, ki so jim intramuskularno injicirali cepivo Comirnaty (prejele so 3 polne odmerke za človeka enkrat na teden, kar je privedlo do relativno višjih ravni pri podganah zaradi razlik v telesni masi), so opazili nekaj edemov in eritemov na mestu injiciranja ter povečanje števila belih krvnih celic (vključno z bazofilci in eozinofilci), kar je skladno z vnetnim odzivom in vakuolacijo portalnih hepatocitov brez dokazov o okvari jeter. Vsi učinki so bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Študij genotoksičnosti in kancerogenosti niso izvedli. Pričakuje se, da sestavine cepiva (lipidi in mRNK) nimajo genotoksičnega potenciala.

Toksičnost za razmnoževanje

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj so raziskovali pri podganah v kombinirani študiji toksičnosti za plodnost in razvoj, kjer so samicam podgan intramuskularno injicirali cepivo Comirnaty pred parjenjem in med gestacijo (prejele so 4 polne odmerke za človeka, kar je privedlo do relativno večjih ravni pri podganah zaradi razlik v telesni masi, z razponom od 21. dneva pred parjenjem in do 20. dneva gestacije). Odzivi z nevtralizirajočimi protitelesi proti SARS-CoV-2 so bili prisotni v živali materi od obdobja pred parjenjem do konca študije na 21. dan po kotitvi in tudi v plodovih ter mladičih. Učinki, povezani s cepivom, niso vplivali na plodnost samic, brejost ali razvoj zarodka in ploda ali mladičev. Podatki za cepivo Comirnaty glede prehajanja cepiva skozi posteljico ali izločanje v mleko niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)

2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

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

holesterol

trometamol

trometamolijev klorid

saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

Zamrznjena viala

12 mesecev, shranjena pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, lahko odtalite pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ v 4 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) v 30 minutah.

Odtaljena viala

10 tednov shranjevanja in prevoza pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ znotraj 12-mesečnega roka uporabnosti.

- Pri premiku cepiva v hrambo pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ je treba posodobljeni datum izteka roka uporabnosti zapisati na škatlo, cepivo je treba do posodobljenega datuma izteka roka uporabnosti uporabiti ali zavreči. Prvotni datum izteka roka uporabnosti je treba prečrtati.
- Cepivo, prevzeto pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, je treba shranjevati pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Datum izteka roka uporabnosti na škatli mora biti posodobljen na rok uporabnosti pri shranjevanju v hladilniku, prvotni datum izteka roka uporabnosti pa prečrtan.

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete do 12 ur pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Ravnanje pri odstopanju od zahtevane temperature med shranjevanjem v hladilniku

- Podatki o stabilnosti kažejo, da je zaprta viala stabilna do 10 tednov, če je shranjena pri temperaturi od $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $2\text{ }^{\circ}\text{C}$, znotraj 10-tedenskega obdobja shranjevanja pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Podatki o stabilnosti kažejo, da je mogoče vialo shraniti za do 24 ur pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, vključno z do 12 ur po prvem prebodenju.

Ta informacija predstavlja smernice za zdravstvene delavce v primeru začasnih odstopanj od zahtevane temperature shranjevanja.

Razredčeno cepivo

Dokazani sta bili 12-urna kemična in fizikalna stabilnost med uporabo pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ po redčenju z 9 mg/ml ($0,9\%$) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Z mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj, razen če način redčenja izključuje tveganje za mikrobnost kontaminacijo. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Med shranjevanjem je treba čim bolj zmanjšati izpostavljenost sobni svetlobi, neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Za pogoje shranjevanja po odtaljevanju in redčenju cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1,3 ml koncentrata za disperzijo v 2-ml prozorni večodmerni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in oranžno odtržno plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom. Ena viala vsebuje 10 odmerkov, glejte poglavje 6.6.

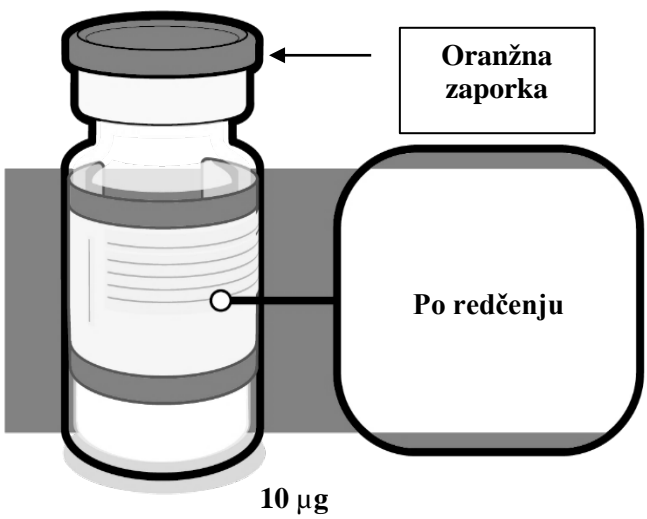
Velikosti pakiranja: 10 vial ali 195 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

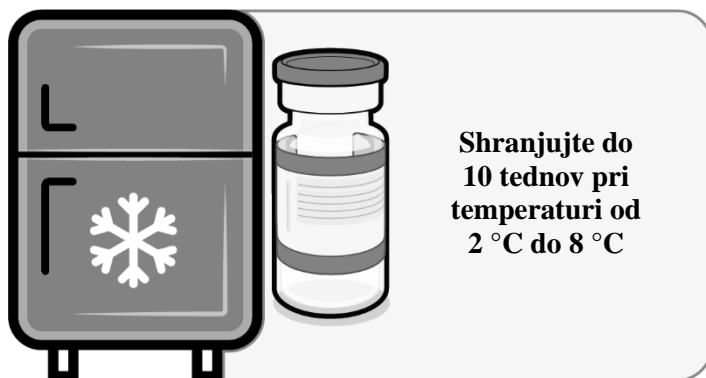
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za ravnanje

Cepivo Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

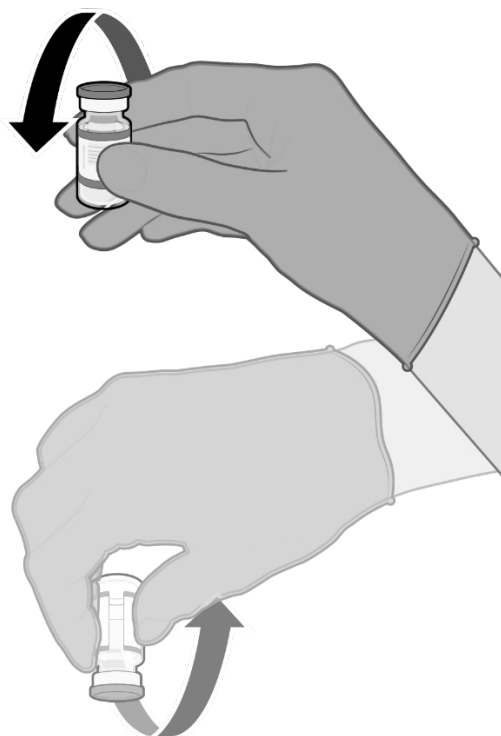
| POTRDITEV VIALE CEPIVA COMIRNATY 10 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (OTROCI, STARI OD 5 DO 11 LET) | |
|---|--|
|  | <ul style="list-style-type: none">• Preverite, ali ima viala oranžno plastično zaporko.• Če ima viala vijolično plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje.• Če ima viala sivo plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje. |

ROKOVANJE S CEPIVOM COMIRNATY 10 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (OTROCI, STARI OD 5 DO 11 LET) PRED UPORABO



- Če je večodmerna viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pakiranje z 10 vialami se odtali v 4 urah. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene vialje je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

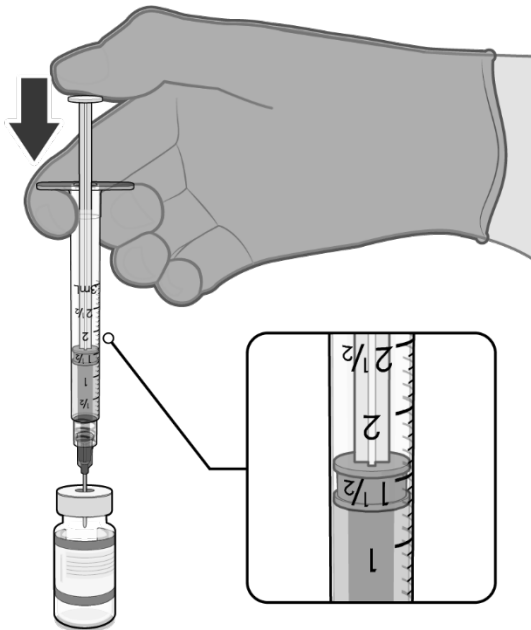
MEŠANJE CEPIVA COMIRNATY 10 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (OTROCI, STARI OD 5 DO 11 LET) PRED REDČENJEM



Previdno × 10

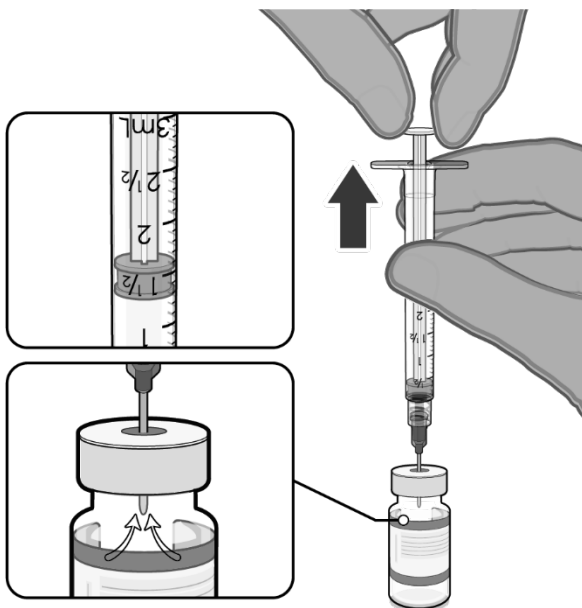
- Pustite, da se odtaljena viala segreje na sobno temperaturo in jo pred redčenjem 10-krat previdno obrnite. Ne stresajte.
- Pred redčenjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste, motne, amorfne delce.

REDČENJE CEPIVA COMIRNATY 10 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (OTROCI, STARI OD 5 DO 11 LET)



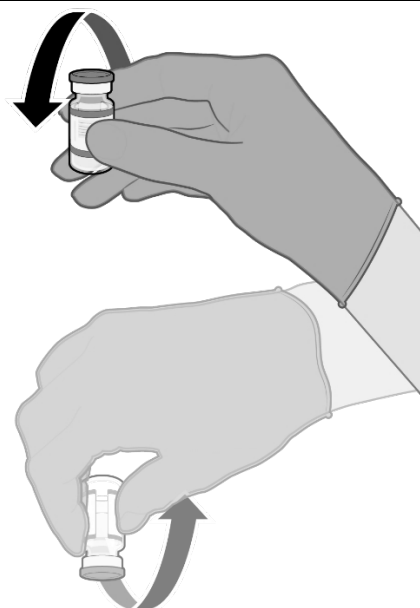
1,3 ml 0,9-% natrijevega klorida za injiciranje

- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z 1,3 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.



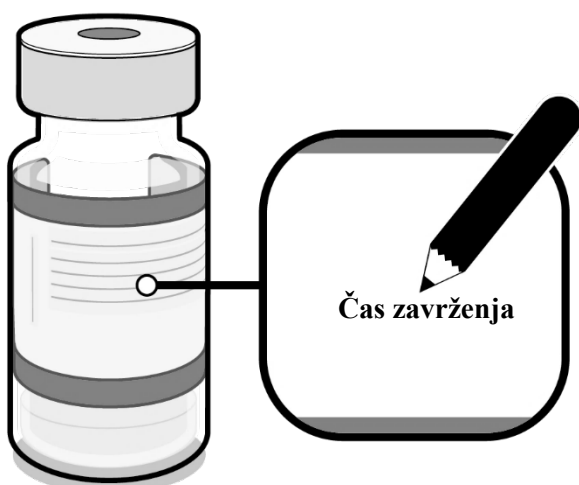
Izvlecite bat do 1,3 ml, da odstranite zrak iz viale

- Preden iglo odstranite iz viale, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,3 ml zraka v prazno brizgo vehikla.



Previdno × 10

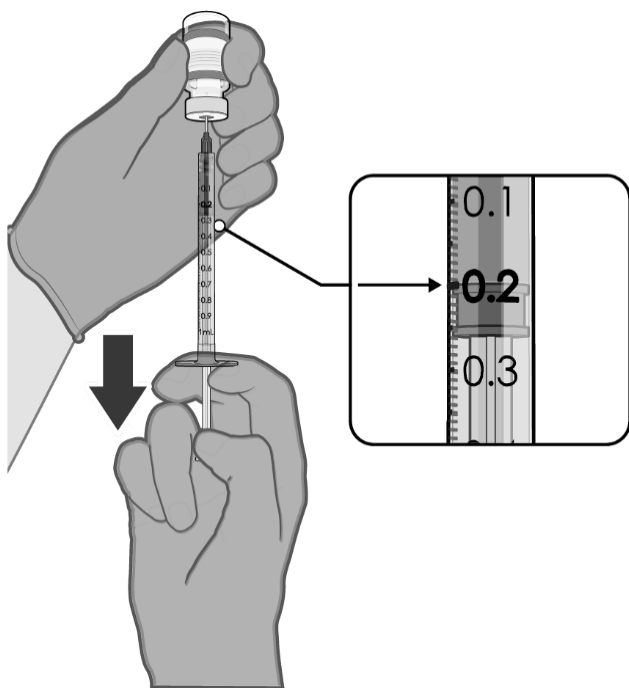
- Razredčeno disperzijo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Razredčeno cepivo mora biti bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Razredčenega cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.



**Zabeležite ustrezn datum in čas.
Uporabite v 12 urah po redčenju.**

- Razredčene vial je treba označiti z ustreznim datumom in časom.
- Po redčenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 12 urah.
- Razredčene disperzije ne zamrzujte ali stresajte. Če je shranjena v hladilniku, počakajte, da se razredčena disperzija pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

**PRIPRAVA POSAMEZNIH 0,2 ml ODMERKOV CEPIVA COMIRNATY
10 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (OTROCI,
STARI OD 5 DO 11 LET)**



0,2 ml razredčenega cepiva

- Po redčenju vsebuje viala 2,6 ml, iz česar je mogoče izvleči 10 odmerkov po 0,2 ml.
- Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty za otroke, stare od 5 do 11 let.

Za izvlek 10 odmerkov iz ene viala je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora.

Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek desetih odmerkov iz ene viala.

- En odmerek mora vsebovati 0,2 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,2 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Morebitno neuporabljeno cepivo zavržite v 12 urah od redčenja.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1528/004
EU/1/20/1528/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. december 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 03. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine (učinkovin)

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35401 Marburg
Nemčija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irska

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

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis | Do datuma |
|---|------------------|
| Za potrditev učinkovitosti in varnosti cepiva Comirnaty mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končno poročilo o klinični študiji za randomizirano, s placebom nadzorovano, za opazovalca slepo študijo C4591001. | December 2023 |
| Za potrditev učinkovitosti in varnosti cepiva Comirnaty mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končno poročilo o klinični študiji za randomizirano, s placebom nadzorovano, za opazovalca slepo študijo C4591007. | Julij 2024 |

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA NA KARTONSKI ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

COMIRNATY 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)
tozinameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po redčenju ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, holesterol, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, saharoza, voda za injekcije, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za disperzijo za injiciranje
195 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba po redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte kodo QR.

Pred uporabo razredčite: eno vialo razredčite z 1,8 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP (pri -90 °C do -60 °C)
Datum izteka uporabnosti pri 2 °C do 8 °C:

(Največ 1 mesec. Prejšnji datum izteka roka uporabnosti prečrtajte.)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjevanje:

Pred redčenjem shranjujte pri od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju cepivo shranjujte pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ in uporabite v 6 urah.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1528/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY 30 µg sterilni koncentrat
mRNK cepivo proti COVID-19
tozinameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6 odmerkov po 30 µg po razredčenju

6. DRUGI PODATKI

Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

COMIRNATY 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)
tozinameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, holesterol, trometamol, trometamolijev klorid, saharoza, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial
195 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.

Za več informacij poskenirajte kodo QR.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP (pri -90 °C do -60 °C)
Datum izteka uporabnosti pri 2 °C do 8 °C:
(Največ 10 tednov. Prejšnji datum izteka roka uporabnosti prečrtajte.)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjevanje:

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva ne zamrzujte ponovno.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za dodatna navodila glede shranjevanja preberite navodilo za uporabo.

Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 12 urah.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1528/002 10 večodmernih vial

EU/1/20/1528/003 195 večodmernih vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY 30 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
tozinameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6 odmerkov po 30 µg

6. DRUGI PODATKI

Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje
otroci, stari od 5 do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)
tozinameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po redčenju ena viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, holesterol, trometamol, trometamolijev klorid, saharoza, voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za disperzijo za injiciranje
10 večodmernih vial
195 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba po redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo in dodatne informacije o shranjevanju!

Za več informacij poskenirajte kodo QR.

Pred uporabo razredčite: eno vialo razredčite z 1,3 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP (pri -90 °C do -60 °C)

Datum izteka uporabnosti pri 2 °C do 8 °C:

(Največ 10 tednov. Prejšnji datum izteka roka uporabnosti prečrtajte.)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjevanje:

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva ne zamrzujte ponovno.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju cepivo shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 12 urah.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1528/004 10 večodmernih vial

EU/1/20/1528/005 195 večodmernih vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY 10 µg sterilni koncentrat
mRNK cepivo proti COVID-19
tozinameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 odmerkov po 10 µg po razredčenju

6. DRUGI PODATKI

Datum/čas, ko se cepivo zavrže:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje odrasli in mladostniki od 12. leta starosti mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) tozinameran

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty
3. Kako se daje cepivo Comirnaty
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty

Cepiva Comirnaty ne smete dobiti

- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu cepiva Comirnaty;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;
- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za

- preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabiljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mreže, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zaduhanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Morda boste prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty. Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunsko oslabiljenih osebah tudi po tretjem odmerku morda še vedno manjša. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci

Cepivo Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za otroke od 5 do 11 let je na voljo pediatrična formulacija. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo cepiva Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden vas cepijo.

Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med nosečnostjo. Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili.

Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vozite ali upravljate stroje.

Cepivo Comirnaty vsebuje kalij in natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty

Cepivo Comirnaty se po redčenju daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 2 injekciji.

Drugi odmerek enakega cepiva je priporočljivo dobiti 3 tedne po prvem odmerku, da dokončate serijo cepljenja.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty vsaj 28 dni po drugem odmerku.

Posameznikom, starim 12 let ali več, je treba dati poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, lahko že 3 mesece po primarni seriji cepljenja s cepivom Comirnaty.

Cepivo Comirnaty se lahko tudi da kot poživitveni odmerek posameznikom, starim 18 let ali več, ki so prejeli primarno serijo cepljenja, sestavljeno iz drugega mRNA cepiva ali cepiva z adenovirusnim vektorjem. Glede primernosti in časa poživitvenega odmerka se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost,
- glavobol,
- bolečine v mišicah,
- mrzlica,
- bolečine v sklepih,
- driska,
- zvišana telesna temperatura.

Nekateri od teh neželenih učinkov so bili pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, nekoliko pogostejši kot pri odraslih.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov

- rdečina na mestu injiciranja,
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje.

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku),
- splošno slabo počutje,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- zmanjšan apetit,
- pretirano potenje,
- nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mreže, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zaduhanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#) in vključite številko serije, če je na voljo. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Neodprte vial je mogoče shranjevati in prevvažati pri temperaturi od $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ v enkratnem obdobju do 2 tednov, nato pa se jih lahko vrne na temperaturo od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pakiranja s 195 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, lahko odtalite pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ v 3 urah, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) v 30 minutah.

Prenos zamrznjenih vial, shranjenih pri ultra nizki temperaturi ($< -60\text{ }^{\circ}\text{C}$)

- Pladnji z vialami z zaprtim pokrovom, ki vsebujejo 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe z ultra nizko temperaturo ($< -60\text{ }^{\circ}\text{C}$), so lahko na temperaturi do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ največ 5 minut.
- Pladnji z vialami z odprtim pokrovom ali pladnji, ki vsebujejo manj kot 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe z ultra nizko temperaturo ($< -60\text{ }^{\circ}\text{C}$), so lahko na temperaturi do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ največ 3 minute.
- Potem ko pladnje z vialami, ki so bili izpostavljeni temperaturi do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, vrnete v zamrznjeno hrambo, morajo tam ostati najmanj 2 uri, preden jih smete znova vzeti iz nje.

Prenos zamrznjenih vial, shranjenih pri temperaturi od –25 °C do –15 °C

- Pladnji z vialami z zaprtim pokrovom, ki vsebujejo 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe (–25 °C do –15 °C), so lahko na temperaturi do 25 °C največ 3 minute.
- Pladnji z vialami z odprtim pokrovom ali pladnji, ki vsebujejo manj kot 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe (–25 °C do –15 °C), so lahko na temperaturi do 25 °C največ 1 minuto.

Vialo, odstranjeno s pladnja, je treba odtaliti za uporabo.

Po odtaljevanju je treba cepivo razredčiti in takoj uporabiti. Vendar pa podatki o stabilnosti med uporabo kažejo, da je mogoče nerazredčeno cepivo, odstranjeno iz zamrzovalnika, do 1 mesec shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Znotraj 1-mesečnega roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C se sme do 12 ur porabiti za prevoz. Pred uporabo lahko neodprto cepivo shranjujete do 2 uri pri temperaturi do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Po razredčenju je treba cepivo shranjevati in prevažati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 6 urah. Neuporabljeno cepivo zavržite.

Ko vialo vzamete iz zamrzovalnika in jih razredčite, jih je treba označiti z novim časom in datumom, ko je treba cepivo zavreči. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v razredčenem cepivu delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty

- Učinkovina je mRNK cepivo proti COVID-19, ki se imenuje tozinameran. Po redčenju viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami tozinamerana.
- Druge sestavine cepiva so:
 - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
 - holesterol
 - kalijev klorid
 - kalijev dihidrogenfosfat
 - natrijev klorid
 - natrijev hidrogenfosfat dihidrat
 - saharoza
 - voda za injekcije
 - natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
 - klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

Izgled cepiva Comirnaty in vsebina pakiranja

Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in vijolično odtržno plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 195 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.



URL: www.comirnatyglobal.com

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Comirnaty dajte intramuskularno po redčenju kot primarno serijo 2 odmerkov (po 0,3 ml) v razmaku 3 tednov.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati tretji odmerek najmanj 28 dni po drugem odmerku.

Posameznikom, starim 12 let ali več, je treba dati pozitivni odmerek cepiva Comirnaty, lahko že 3 mesece po primarni seriji cepljenja s cepivom Comirnaty.

Cepivo Comirnaty se lahko da kot pozitivni odmerek tudi posameznikom, starim 18 let ali več, ki so prejeli primarno serijo cepljenja, sestavljeno iz drugega mRNC cepiva ali cepiva z adenovirusnim vektorjem.

Sledljivost

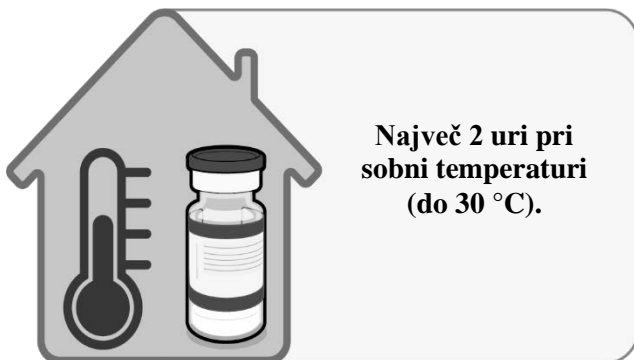
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje

Cepivo Comirnaty mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

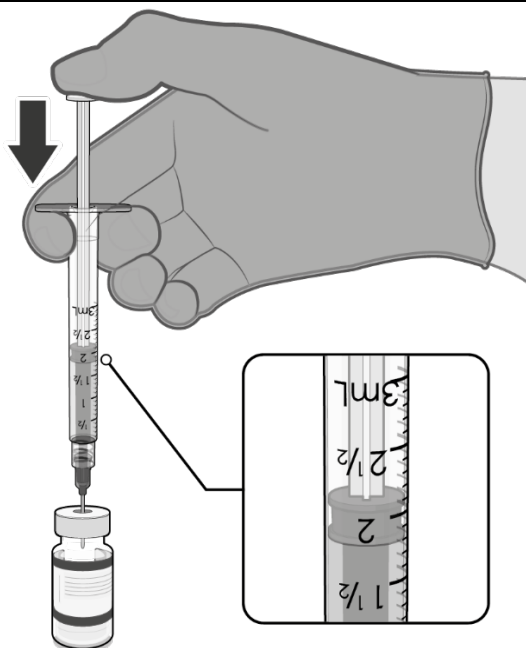
| POTRDITEV VIALE CEPIVA COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ) | |
|---|--|
|  | <ul style="list-style-type: none">• Preverite, ali ima viala vijolično plastično zaporko.• Če ima viala sivo plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje.• Če ima viala oranžno plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje. |

**ODTALJEVANJE CEPIVA COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/ODMEREK
KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ) PRED
REDČENJEM**



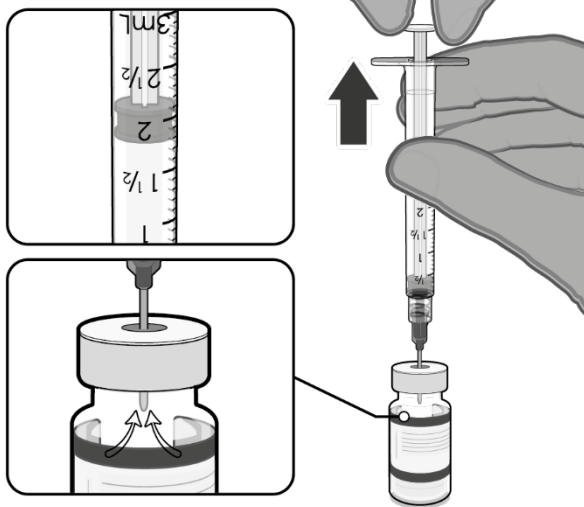
- Večodmerna viala se shranjuje zamrznjena in jo je treba pred redčenjem odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene vialo prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pakiranje s 195 vialami se odtali v 3 urah. Vialo je za takojšnjo uporabo mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Neodprto vialo lahko shranjujete do 1 mesec pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Znotraj 1-mesečnega roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C se sme do 12 ur uporabiti za prevoz.
- Odtaljena viala naj se ogreje na sobno temperaturo. Pred uporabo lahko neodprto vialo do 2 uri shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.
- Pred redčenjem vialo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Pred redčenjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste, motne, amorfne delce.

**REDČENJE CEPIVA COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA
DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ)**



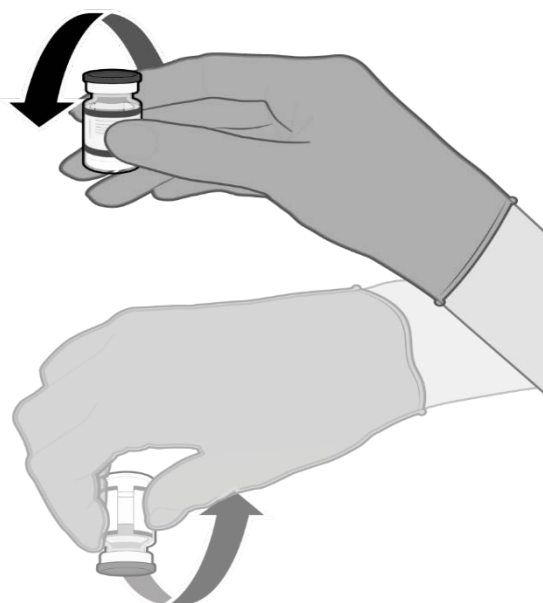
**1,8 ml 0,9-% natrijevega klorida za
injiciranje**

- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z 1,8 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.



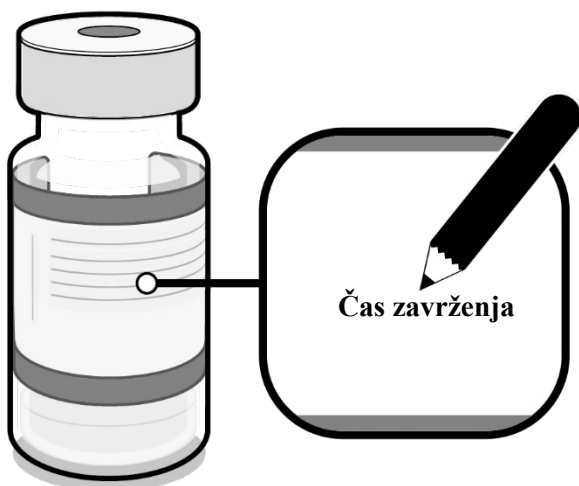
Izvlomite bat do 1,8 ml, da odstranite zrak iz vial.

- Preden iglo odstranite iz vial, izenačite tlak v viali tako, da izvlomite 1,8 ml zraka v prazno brizgo vehikla.



Previdno x 10

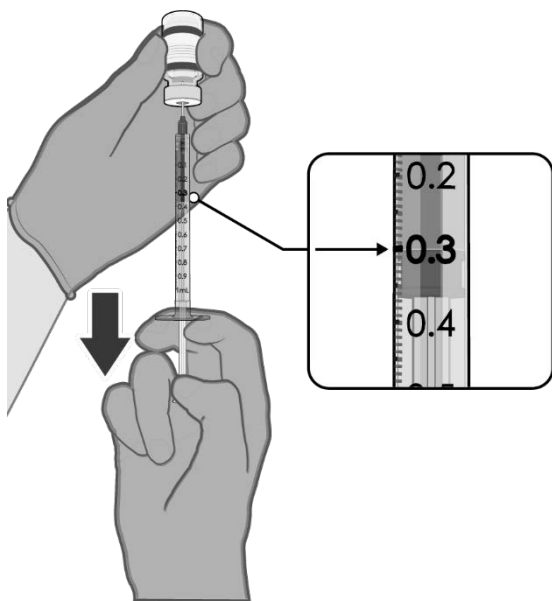
- Razredčeno disperzijo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Razredčeno cepivo mora biti belkasta disperzija brez vidnih delcev. Razredčenega cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.



**Zabeležite ustrezn datum in čas.
Uporabite v 6 urah po redčenju.**

- Razredčene viale je treba označiti z ustreznim datumom in časom.
- Po redčenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 6 urah, vključno z morebitnim časom prevoza.
- Razredčene disperzije ne zamrzujte ali stresajte. Če je shranjena v hladilniku, počakajte, da se razredčena disperzija pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

**PRIPRAVA POSAMEZNIH 0,3 ml ODMERKOV CEPIVA COMIRNATY
30 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE
(12 LET ALI VEČ)**



0,3 ml razredčenega cepiva

- Po redčenju vsebuje viala 2,25 ml, iz česar je mogoče izvleči 6 odmerkov po 0,3 ml.
- Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty.

Za izvlek šestih odmerkov iz ene viala je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora.

Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viala.

- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Morebitno neuporabljen cepivo zavržite v 6 urah od redčenja.

Odstranjevanje

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje odrasli in mladostniki od 12. leta starosti mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) tozinameran

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty
3. Kako se daje cepivo Comirnaty
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty

Cepiva Comirnaty ne smete dobiti

- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu cepiva Comirnaty;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;
- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za

- preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabiljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mreže, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zaduhanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Morda boste prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty. Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunsko oslabiljenih osebah tudi po tretjem odmerku morda še vedno manjša. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci

Cepivo Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za otroke od 5 do 11 let je na voljo pediatrična formulacija. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo cepiva Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden vas cepijo.

Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med nosečnostjo. Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili.

Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vozite ali upravljate stroje.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty

Cepivo Comirnaty se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 2 injekciji.

Drugi odmerek enakega cepiva je priporočljivo dobiti 3 tedne po prvem odmerku, da dokončate serijo cepljenja.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty vsaj 28 dni po drugem odmerku.

Posameznikom, starim 12 let ali več, je treba dati poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, lahko že 3 mesece po primarni seriji cepljenja s cepivom Comirnaty.

Cepivo Comirnaty se lahko tudi da kot poživitveni odmerek posameznikom, starim 18 let ali več, ki so prejeli primarno serijo cepljenja, sestavljeno iz drugega mRNA cepiva ali cepiva z adenovirusnim vektorjem. Glede primernosti in časa poživitvenega odmerka se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost,
- glavobol,
- bolečine v mišicah,
- mrzlica,
- bolečine v sklepih,
- driska,
- zvišana telesna temperatura.

Nekateri od teh neželenih učinkov so bili pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, nekoliko pogostejši kot pri odraslih.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov

- rdečina na mestu injiciranja,
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje.

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku),
- splošno slabo počutje,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- zmanjšan apetit,
- pretirano potenje,
- nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mreže, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V** in vključite številko serije, če je na voljo. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, lahko odtalite pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ v 6 urah ali pa posamezne vialo odtalite pri sobni temperaturi (do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) za 30 minut.

Ko vialo vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ za do 10-tedensko obdobje; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov čas pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, ko je treba cepivo zavreči. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte vialo za do 12 ur shraniti pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neuporabljeno cepivo zavrzite.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty

- Učinkovina je mRNA cepivo proti COVID-19, ki se imenuje tozinameran. Viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami tozinamera.
- Druge sestavine cepiva so:
 - ((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
 - holesterol
 - trometamol
 - trometamolijev klorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty in vsebina pakiranja

Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odtržno plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikosti pakiranja: 10 vial ali 195 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.



URL: www.comirnatyglobal.com

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Comirnaty dajte intramuskularno kot primarno serijo 2 odmerkov (po 0,3 ml) v razmaku 3 tednov.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati tretji odmerek najmanj 28 dni po drugem odmerku.

Posameznikom, starim 12 let ali več, je treba dati pozitivni odmerek cepiva Comirnaty, lahko že 3 mesece po primarni seriji cepljenja s cepivom Comirnaty.

Cepivo Comirnaty se lahko da kot pozitivni odmerek tudi posameznikom, starim 18 let ali več, ki so prejeli primarno serijo cepljenja, sestavljeno iz drugega mRNK cepiva ali cepiva z adenovirusnim vektorjem.

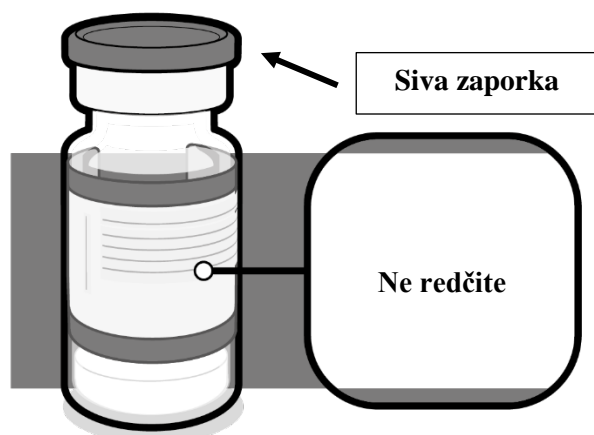
Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje

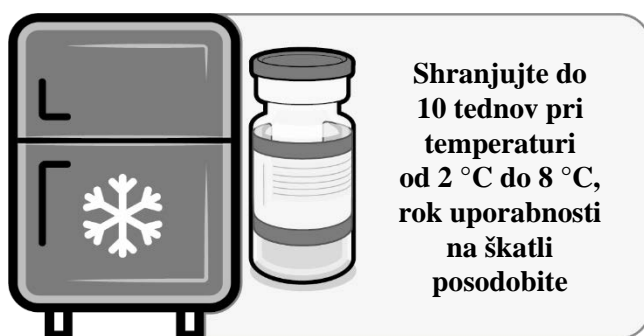
Cepivo Comirnaty mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

**POTRDITEV VIALE CEPIVA COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/ODMEREK
DISPERZIJA ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ)**

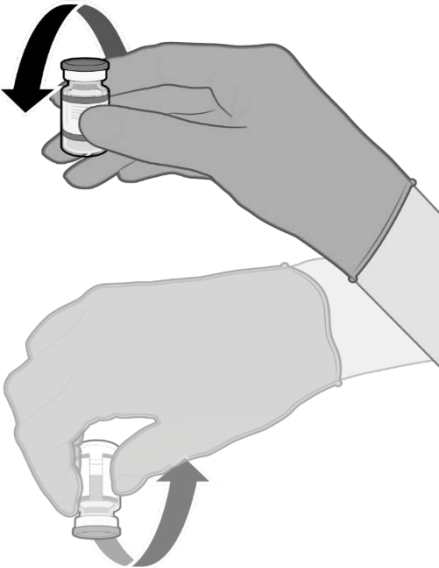


- Preverite, ali ima viala sivo plastično zaporko.
- Če ima viala vijolično plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za odmerek za injiciranje.
- Če ima viala oranžno plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje.

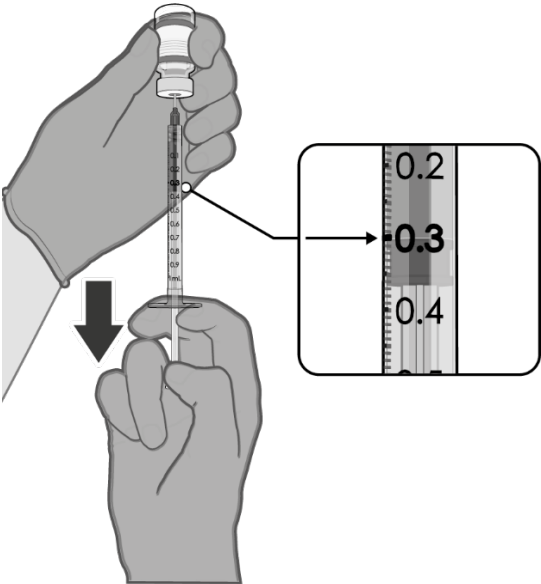
**ROKOVANJE S CEPIVOM COMIRNATY 30 MIKROGRAMOV/ODMEREK
DISPERZIJA ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ) PRED UPORABO**



- Če je večodmerna viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene vialo prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pakiranje z 10 vialami se odtali v 6 urah. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
- Ko vialo premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte vialo lahko shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene vialo je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

| | |
|---|---|
|  <p style="text-align: center;">Previdno x 10</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte. • Pred premešanjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce. • Po premešanju mora biti cepivo bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje. |
|---|---|

**PRIPRAVA POSAMEZNIH 0,3 ml ODMERKOV CEPIVA COMIRNATY
30 MIKROGRAMOV/ODMEREK DISPERZIJA ZA INJICIRANJE (12 LET ALI VEČ)**

| | |
|--|--|
|  <p style="text-align: center;">0,3 ml cepiva</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo. • Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty. <p>Za izvlek šestih odmerkov iz ene viala je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora.</p> <p>Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viala.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva. • Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavržite. • Na vialo zabeležite ustrezeni datum/čas. Morebitno neuporabljen cepivo zavržite v 12 urah od prvega prebodenja. |
|--|--|

Odstranjevanje

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje otroci, stari od 5 do 11 let mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) tozinameran

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri svojem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty
3. Kako se daje cepivo Comirnaty
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se daje otrokom, starim od 5 do 11 let.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da bi vaš otrok zbolel za COVID-19.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty

Vaš otrok cepiva Comirnaty ne sme dobiti

- če je alergičen na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vašemu otroku dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- je kadar koli v preteklosti imel resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu cepiva Comirnaty;
- je zaradi postopka cepljenja živčen ali je kadar koli omedlel po injiciranju z iglo;
- ima resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se vaš otrok lahko cepi, če ima blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;

- ima težave s strjevanjem krvi, se mu hitro pojavijo modrice ali uporablja zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- ima oslabiljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemlje zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mreže, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Morda bo vaš otrok prejel tretji odmerek cepiva Comirnaty. Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunsko oslabljenih osebah tudi po tretjem odmerku morda še vedno manjša. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci

Cepivo Comirnaty se ne priporoča za otroke, stare manj kot 5 let.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok uporablja, je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali se je pred kratkim cepil.

Nosečnost in dojenje

Če je vaš otrok noseč, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden ga cepijo.

Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med nosečnostjo. Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili.

Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na sposobnost upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo polno pozornost.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty

Cepivo Comirnaty se po redčenju daje v obliki injekcije 0,2 ml v mišico nadlahti.

Vaš otrok bo prejel 2 injekciji.

Drugi odmerek enakega cepiva je priporočljivo dobiti 3 tedne po prvem odmerku, da dokončate serijo cepljenja.

Če je vaš otrok imunsko oslabiljen, bo morda prejel tretji odmerek cepiva Comirnaty vsaj 28 dni po drugem odmerku.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- mesto injiciranja: bolečina, oteklina, rdečina,
- utrujenost,
- glavobol,
- bolečine v mišicah,
- mrzlica,
- bolečine v sklepih,
- driska,
- zvišana telesna temperatura.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov

- siljenje na bruhanje,
- bruhanje.

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku),
- splošno slabo počutje,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- zmanjšan apetit,
- pretirano potenje,
- nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrežnice, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitanje ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri svojem otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#) in vključite številko serije, če je na voljo. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, lahko odtalite pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ v 4 urah, posamezne viala pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) v 30 minutah.

Ko viala vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ za do 10-tedensko obdobje; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov čas pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, ko je treba cepivo zavreči. Odtaljenega cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte viala za do 12 ur shraniti pri temperaturi od $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Po razredčenju je treba cepivo shranjevati in prevažati pri temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavržite.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v razredčenem cepivu delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty

- Učinkovina je mRNK cepivo proti COVID-19, ki se imenuje tozinameran. Po redčenju viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml s po 10 mikrogrami tozinamerana.
- Druge sestavine cepiva so:
 - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
 - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)

- holesterol
- trometamol
- trometamolijev klorid
- saharoza
- voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty in vsebina pakiranja

Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v večodmernih vialah s po 10 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in oranžno odtržno plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikosti pakiranja: 10 vial ali 195 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Nemčija
 Telefon: +49 6131 9084-0
 Faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

Proizvajalci

BioNTech Manufacturing GmbH
 Kupferbergterrasse 17 - 19
 55116 Mainz
 Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
 Rijksweg 12
 2870 Puurs
 Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Lietuva
 Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
 Tel. +370 52 51 4000

България
 Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
 България
 Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
 Pfizer Kft
 Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
 Pfizer, spol. s r.o.
 Tel: +420 283 004 111

Malta
 Vivian Corporation Ltd.
 Tel: +35621 344610

Danmark
 Pfizer ApS
 Tlf: +45 44 201 100

Norge
 Pfizer AS
 Tlf: +47 67 526 100

Deutschland

BioNTech Manufacturing GmbH
Tel: +49 6131 90840

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.



URL: www.comirnatyglobal.com

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Comirnaty dajte intramuskularno po redčenju kot serijo 2 odmerkov (po 0,2 ml) v razmaku 3 tednov.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati tretji odmerek najmanj 28 dni po drugem odmerku.

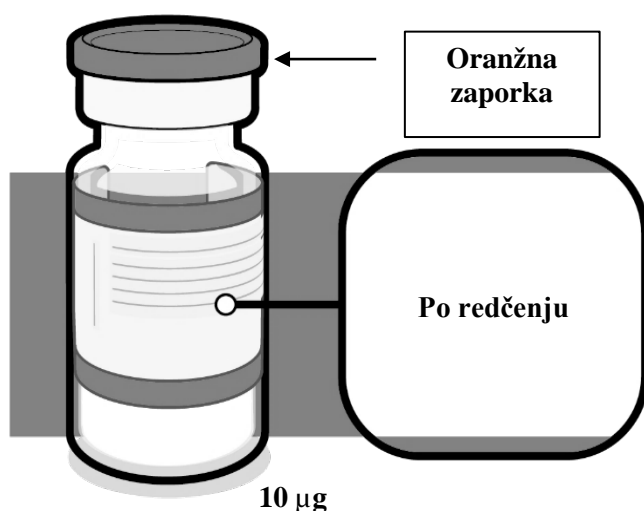
Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje

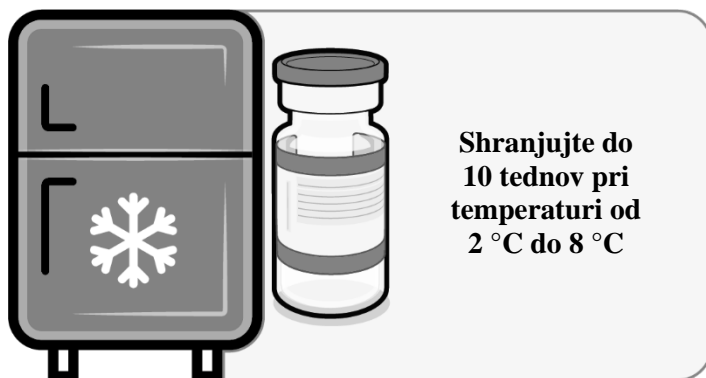
Cepivo Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

| POTRDITEV VIALE CEPIVA COMIRNATY 10 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (OTROCI, STARI OD 5 DO 11 LET) | |
|---|--|
|---|--|



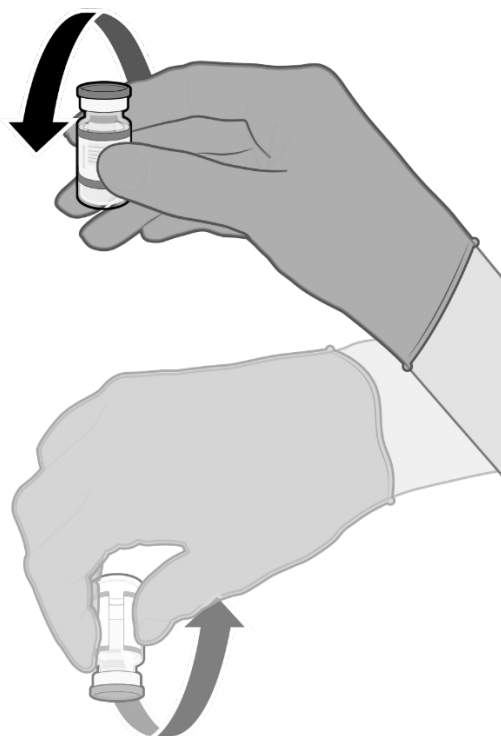
- Preverite, ali ima viala oranžno plastično zaporko.
- Če ima viala vijolično plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje.
- Če ima viala sivo plastično zaporko, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje.

ROKOVANJE S CEPIVOM COMIRNATY 10 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (OTROCI, STARI OD 5 DO 11 LET) PRED UPORABO



- Če je večodmerna viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pakiranje z 10 vialami se odtali v 4 urah. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene vialje je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

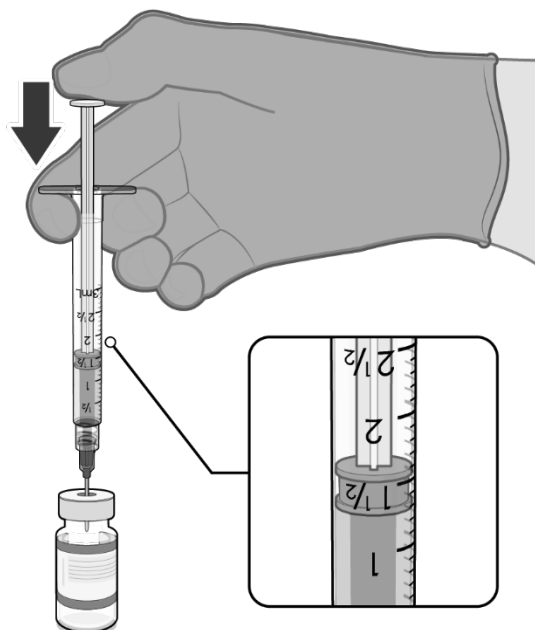
MEŠANJE CEPIVA COMIRNATY 10 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (OTROCI, STARI OD 5 DO 11 LET) PRED REDČENJEM



Previdno × 10

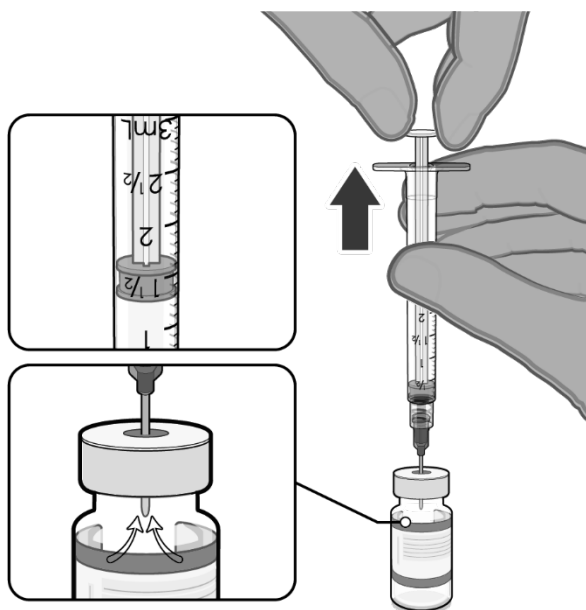
- Pustite, da se odtaljena viala segreje na sobno temperaturo in jo pred redčenjem 10-krat previdno obrnite. Ne stresajte.
- Pred redčenjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste, motne, amorfne delce.

REDČENJE CEPIVA COMIRNATY 10 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (OTROCI, STARI OD 5 DO 11 LET)



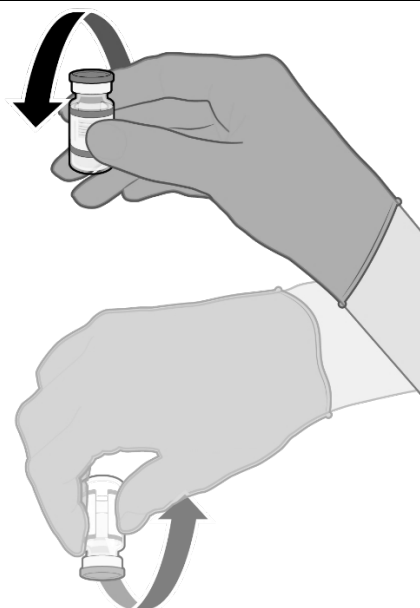
1,3 ml 0,9-% natrijevega klorida za injiciranje

- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z 1,3 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.



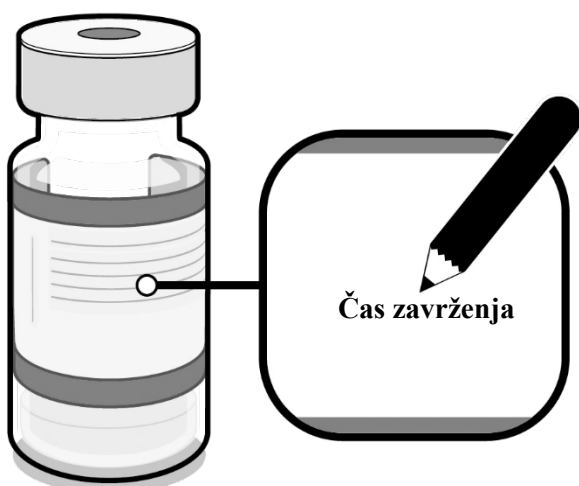
Izvlomite bat do 1,3 ml, da odstranite zrak iz vial

- Preden iglo odstranite iz vial, izenačite tlak v viali tako, da izvlomite 1,3 ml zraka v prazno brizgo vehikla.



Previdno × 10

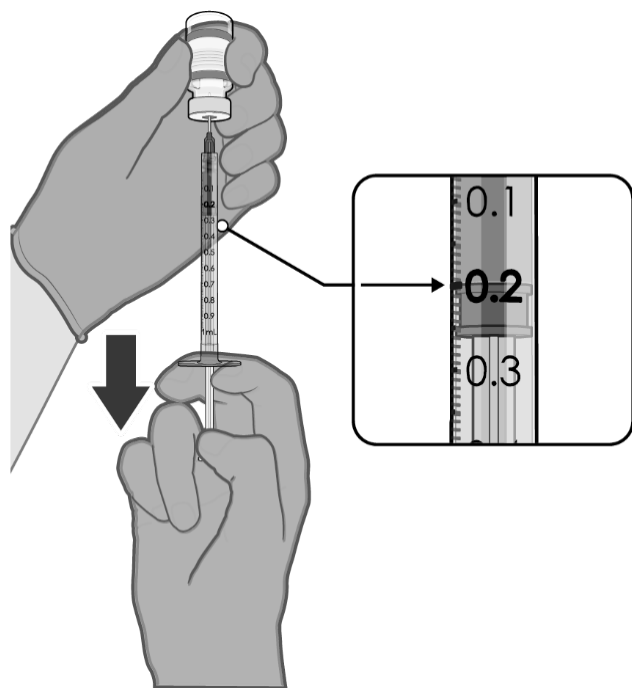
- Razredčeno disperzijo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Razredčeno cepivo mora biti bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Razredčenega cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.



**Zabeležite ustrezn datum in čas.
Uporabite v 12 urah po redčenju.**

- Razredčene vial je treba označiti z ustreznim datumom in časom.
- Po redčenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 12 urah.
- Razredčene disperzije ne zamrzujte ali stresajte. Če je shranjena v hladilniku, počakajte, da se razredčena disperzija pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

**PRIPRAVA POSAMEZNIH 0,2 ml ODMERKOV CEPIVA COMIRNATY
10 MIKROGRAMOV/ODMEREK KONCENTRAT ZA DISPERZIJO ZA INJICIRANJE (OTROCI,
STARI OD 5 DO 11 LET)**



0,2 ml razredčenega cepiva

- Po redčenju vsebuje viala 2,6 ml, iz česar je mogoče izvleči 10 odmerkov po 0,2 ml.
- Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty za otroke, stare od 5 do 11 let.

Za izvlek 10 odmerkov iz ene viala je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora.

Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek desetih odmerkov iz ene viala.

- En odmerek mora vsebovati 0,2 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,2 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Morebitno neuporabljeno cepivo zavržite v 12 urah od redčenja.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.