

**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

## 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 (s spremenjenimi nukleozidi, 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 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

##### Posamezniki, stari 12 let ali več

Cepivo Comirnaty se daje intramuskularno po razredčitvi kot enkratni odmerek 0,3 ml za posameznike, stare 12 let in več, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

##### Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 12 let ali več

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo

dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare do 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

#### Starejša populacija

Odmerka pri starejših posameznikih ( $\geq 65$  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 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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

### 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.

### 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 cepljenju.

### 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, stari 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebom). 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku cepiva Comirnaty.

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 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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 (5081 preskušancev) ali placebo (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanem slepem obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

#### Preskušanci, stari 12 let in več – po naslednjih poživitvenih odmerkih

O varnosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 12 let in več, sklepajo iz podatkov o varnosti iz študij poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 18 let in več.

Podskupina 325 odraslih, starih od 18 do  $\leq 55$  let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, je prejela poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty 90 do 180 dni po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty, so imeli mediani čas spremljanja 1,4 meseca do presečnega datuma zbiranja podatkov 11. marca 2022. Najpogostejši neželeni učinki pri teh preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 70\%$ ), utrujenost ( $> 60\%$ ), glavobol ( $> 40\%$ ), mialgija in mrzlica ( $> 20\%$ ) ter artralgija ( $> 10\%$ ).

V podskupini preskušancev iz študije 4 (3. faza) je 305 odraslih, starih  $> 55$  let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty 5 do 12 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,7 meseca do presečnega datuma zbiranja podatkov 16. maja 2022. Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty je bil podoben tistemu, ki so ga

opazili po poživitvenem (tretjem) odmerku cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih > 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %), mialgija in mrzlica (> 10 %).

***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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); 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	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšán apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>h</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; oteklina na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>g</sup>

a. Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po poživitvenem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).

b. Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.

c. V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizni 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 (preskušanec 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.
- d. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju po prihodu cepiva na trg.
  - e. Velja za cepljeno roko.
  - f. Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
  - g. V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.
  - h. Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Miokarditis in perikarditis*

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

### 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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 mRNA cepiva proti COVID-19 ali placebo. 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 mRNA 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 mRNA 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 mRNA 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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 1000 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**

<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 20 998 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21 096 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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 1000 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 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**

	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo,

in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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  $\geq 4$ -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<sup>±</sup>**

	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)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)<sup>b</sup></b>	212 <sup>a</sup>	2466,0 <sup>b</sup> (2202,6; 2760,8)	755,7 <sup>b</sup> (663,1; 861,2)	3,26 <sup>c</sup> (2,76; 3,86)	D <sup>d</sup>
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>†</sup></b>	200 <sup>e</sup>	199 <sup>f</sup> 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	190 <sup>f</sup> 95,0 % (91,0 %; 97,6 %)	4,5 % <sup>g</sup> (1,0 %; 7,9 % <sup>h</sup> )	D <sup>i</sup>

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 odčitava 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 primerni 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.

- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa v obeh časovnih točkah vzorčenja v določenem časovnem oknu.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 97,5-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo srednjih razlik logaritmov testov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
- Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 97,5-% IZ za GMR  $> 0,67$  in točkovna ocena GMR  $\geq 0,80$ .
- 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 imenovalec za izračune odstotkov.
- Število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
- Razlika v deležih, izražena v odstotkih (1 mesec po poživitvenem odmerku – 1 mesec po 2. odmerku).
- Prilagojeni 2-stranski IZ po Waldu za razliko v deležih, izražen v odstotkih.
- 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**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
	<b>Comirnaty N<sup>a</sup> = 4695 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 4671 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Relativna učinkovitost cepiva<sup>e</sup> % (95-% IZ<sup>f</sup>)</b>
Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po poživitvenem odmerku	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	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 1000 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 poživitvenega odmerka po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19

O učinkovitosti poživitvenega 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 µg (N = 51, povprečna starost 54 ± 17), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost 48 ± 14) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 µg (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 µg). Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje GMR nevtralizacijskih titrov 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 cepiva družbe AstraZeneca. Po primarni seriji cepljenja s cepivom družbe AstraZeneca se je GMR spremembe nevtralizirajočega protitelesa NT50 psevdovirusa (nemutiranega tipa) s heterolognim poživitvenim odmerkom cepiva Comirnaty povečal za 21,6-krat (n = 95).

Imunogenost pri preskušancih, starih > 55 let – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty (30 µg)

V vmesni analizi podskupine iz študije 4 (podštudija E) je 305 preskušancev, starih > 55 let, ki so zaključili serijo 3 odmerkov cepiva Comirnaty, prejelo cepivo Comirnaty (30 µg) kot poživitveni odmerek (četrty odmerek) 5 do 12 mesecev po prejemu 3. odmerka. Za podatke o podskupini za oceno imunogenosti glejte preglednico 7.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 18 do ≤ 55 let – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty (30 µg)

V podštudiji D [podskupina iz študije 2 (3. faza) in študije 4 (3. faza)] je 325 preskušancev, starih od 18 do ≤ 55 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo cepivo Comirnaty (30 µg) kot poživitveni odmerek (četrty odmerek) 90 do 180 dni po prejemu 3. odmerka. Za podatke o podskupini za oceno imunogenosti glejte preglednico 7.

**Preglednica 7. Povzetek podatkov o imunogenosti, pridobljenih pri preskušancih v podštudiji D C4591031 (celotna razširjena skupina v kohorti 2) in podštudiji E (podskupina za oceno imunogenosti v razširjeni kohorti), ki so prejeli cepivo Comirnaty 30 µg kot poživitveni (četrty) odmerek – preskušanci brez dokazov o okužbi do 1 meseca po poživitvenem odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

GMT	Odmerek/ časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Podštudija D (starost od 18 do ≤ 55 let) Comirnaty 30 µg		Podštudija E (starost > 55 let) Comirnaty 30 µg	
		N <sup>b</sup>	GMT (95-% IZ <sup>d</sup> )	N <sup>b</sup>	GMT (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – omikron BA.1 – NT50 (titer)	1./pred cepljenjem	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1./1 mesec	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – referenčni sev – NT50 (titer)	1./pred cepljenjem	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1./1 mesec	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
<b>Stopnja serološkega odziva 1 mesec po 4. odmerku</b>		N <sup>c</sup>	n <sup>e</sup> (%) (95-% IZ <sup>f</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>e</sup> (%) (95-% IZ <sup>f</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – omikron BA.1 – NT50 (titer)	1./1 mesec	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)



Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – referenčni sev – NT50 (titer)	1./1 mesec	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)
--	------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; 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).

Opomba: Mediani čas od 3. odmerka do 4. odmerka cepiva Comirnaty 30 µg je 4,0 meseca pri kohorti 2 iz podštudije D in 6,3 meseca pri razširjeni kohorti iz podštudije E.

Opomba: Celotna razširjena skupina v podštudiji D = kohorta 2 brez opozorilne skupine; podskupina za oceno imunogenosti v podštudiji E = iz razširjene kohorte je bil v posamezni skupini s cepivom izbran naključni vzorec 230 preskušancev.

Opomba: Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (do odvzema vzorca krvi 1 mesec po cepljenju v študiji) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob obisku za cepljenje v študiji in obisku 1 mesec po cepljenju v študiji, in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob obisku za cepljenje v študiji ter ob katerem koli nenačrtovanem obisku do odvzema krvi 1 mesec po cepljenju v študiji), in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

Opomba: Serološki odziv je opredeljen kot doseženo  $\geq 4$ -kratno povečanje od izhodišča (pred prejemom cepiva v študiji). Če je izmerjena izhodiščna vrednost pod LLOQ, se za serološki odziv šteje vrednost  $\geq 4 \times$  LLOQ, izmerjena po cepljenju.

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test tako ob časovni točki pred cepljenjem kot ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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.
- Število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.

### 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).

## **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

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

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

Znotraj 2-letnega roka uporabnosti je mogoče neodprte viala 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 viala 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 2-letnega roka uporabnosti.

Znotraj 1-mesečnega roka uporabnosti pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  se sme do 48 ur porabiti za

prevoz.

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete do 2 uri pri temperaturi do 30 °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 °C do 2 °C
- skupaj 4 ure, če je shranjena pri temperaturi od 8 °C do 30 °C; to vključuje 2 uri pri temperaturi do 30 °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 odstranljivo 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 rokovanje z zdravilom

### Navodila za rokovanje pred uporabo

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

- **Preverite**, ali ima viala **vijolično plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Viala se shranjuje zamrznjena in jo je treba pred redčenjem odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti 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 48 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.

### Redčenje

- Pred redčenjem vialo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Pred redčenjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste, motne, amorfne delce.
- 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.
- Preden iglo odstranite iz viala, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,8 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene viala je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **Po redčenju** shranjujete 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 odmerkov 0,3 ml

- 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 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: 10. oktober 2022

### **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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

Ena večodmerna 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 (s spremenjenimi nukleozidi, vdeleno 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 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

##### *Posamezniki, stari 12 let ali več*

Cepivo Comirnaty se daje intramuskularno kot enkratni odmerek 0,3 ml za posameznike, stare 12 let in več, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

##### *Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 12 let ali več*

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo

dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare do 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

#### Starejša populacija

Odmerka pri starejših posameznikih ( $\geq 65$  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.

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.

#### Enoodmerne vial

Enoodmerne vial cepiva Comirnaty vsebujejo 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.

- Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva Comirnaty.
- Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

#### Večodmerne vial

Večodmerne vial cepiva Comirnaty vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene vial 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 vial. 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.

### **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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

### 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, sočasne in mineje same od sebe. Posameznikom je treba svetovati, naj izvajalcu cepljenja povedo 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.

### 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 cepljenju.

## **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, stari 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebom). 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku cepiva Comirnaty.

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 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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 (5081 preskušancev) ali placebo (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanem slepem obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

#### Preskušanci, stari 12 let in več – po naslednjih poživitvenih odmerkih

O varnosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 12 let in več, sklepajo iz podatkov o varnosti iz študij poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 18 let in več.

Podskupina 325 odraslih, starih od 18 do  $\leq 55$  let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, je prejela poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty 90 do 180 dni po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty, so imeli mediani čas spremljanja 1,4 meseca do presečnega datuma zbiranja podatkov 11. marca 2022. Najpogostejši neželeni učinki pri teh preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 70\%$ ), utrujenost ( $> 60\%$ ), glavobol ( $> 40\%$ ), mialgija in mrzlica ( $> 20\%$ ) ter artralgija ( $> 10\%$ ).

V podskupini preskušancev iz študije 4 (3. faza) je 305 odraslih, starih  $> 55$  let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty 5 do 12 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty, so imeli mediani

čas spremljanja vsaj 1,7 meseca do presečnega datuma zbiranja podatkov 16. maja 2022. Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po poživitvenem (tretjem) odmerku cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih > 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %), mialgija in mrzlica (> 10 %).

***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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); 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	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgijska; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>h</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; oteklina na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>g</sup>

a. Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po poživitvenem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).

b. Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.

c. V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paraliz

- 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 (preskušanec 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.
- d. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju po prihodu cepiva na trg.
  - e. Velja za cepljeno roko.
  - f. Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
  - g. V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.
  - h. Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Miokarditis in perikarditis*

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

### 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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 imunске 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 mRNA cepiva proti COVID-19 ali placebo. 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 mRNA 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 mRNA 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 mRNA 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), 1616 preskušancev pa je bilo starih 75 let 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 2214 oseb-let v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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 1000 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**

<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 20 998 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21 096 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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 1000 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 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**

	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo,



in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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  $\geq 4$ -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 požitvenem odmerku z 1 mesecem po primarni seriji – preskušanci, stari od 18 do 55 let, brez dokazov o okužbi do 1 meseca po požitvenem odmerku\* – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost po požitvenem odmerku<sup>±</sup>**

	n	1 mesec po požitvenem odmerku (95-% IZ)	1 mesec po primarni seriji (95-% IZ)	1 mesec po požitvenem odmerku – 1 mesec po primarni seriji (97,5-% IZ)	Izpolnjen cilj neinferiornosti (D/N)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)<sup>b</sup></b>	212 <sup>a</sup>	2466,0 <sup>b</sup> (2202,6; 2760,8)	755,7 <sup>b</sup> (663,1; 861,2)	3,26 <sup>c</sup> (2,76; 3,86)	D <sup>d</sup>
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>†</sup></b>	200 <sup>e</sup>	199 <sup>f</sup> 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	190 <sup>f</sup> 95,0 % (91,0 %; 97,6 %)	4,5 % <sup>g</sup> (1,0 %; 7,9 % <sup>h</sup> )	D <sup>i</sup>

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 požitvenega 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 požitvenem odmerku, so bili vključeni v analizo.

± Vsi primerni preskušanci, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty, kot so bili prvotno randomizirani, so 2. odmere prejeli znotraj vnaprej določenega časovnega okna (v 19 do 42 dneh po 1. odmerku), so prejeli požitveni odmerek cepiva Comirnaty, so imeli vsaj 1 veljaven in določen rezultat imunogenosti po požitvenem odmerku iz krvi, odvzete v vnaprej določenem časovnem oknu (znotraj 28 do 42 dni po požitvenem odmerku), in niso imeli drugih pomembnih odstopanj od protokola, kot je določil zdravnik.

- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa v obeh časovnih točkah vzorčenja v določenem časovnem oknu.
- GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z ekspanenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 97,5-% IZ so bili izračunani z ekspanenciacijo srednjih razlik logaritmov testov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
- Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 97,5-% IZ za  $\text{GMR} > 0,67$  in točkovna ocena  $\text{GMR} \geq 0,80$ .
- n = število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob izhodišču, 1 mesec po 2. odmerku in 1 mesec po požitvenem odmerku znotraj vnaprej določenega časovnega okna. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
- Število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
- Razlika v deležih, izražena v odstotkih (1 mesec po požitvenem odmerku – 1 mesec po 2. odmerku).
- Prilagojeni 2-stranski IZ po Waldu za razliko v deležih, izražen v odstotkih.
- 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**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
	<b>Comirnaty N<sup>a</sup> = 4695 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 4671 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Relativna učinkovitost cepiva<sup>e</sup> % (95-% IZ<sup>f</sup>)</b>
Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po poživitvenem odmerku	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	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 1000 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 poživitvenega odmerka po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19

O učinkovitosti poživitvenega 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 µg (N = 51, povprečna starost 54 ± 17), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost 48 ± 14) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 µg (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 µg). Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje GMR nevtralizacijskih titrov 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 cepiva družbe AstraZeneca. Po primarni seriji cepljenja s cepivom družbe AstraZeneca se je GMR spremembe nevtralizirajočega protitelesa NT50 psevdovirusa (nemutiranega tipa) s heterolognim poživitvenim odmerkom cepiva Comirnaty povečal za 21,6-krat (n = 95).

Imunogenost pri preskušancih, starih > 55 let – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty (30 µg)

V vmesni analizi podskupine iz študije 4 (podštudija E) je 305 preskušancev, starih > 55 let, ki so zaključili serijo 3 odmerkov cepiva Comirnaty, prejelo cepivo Comirnaty (30 µg) kot poživitveni odmerek (četrti odmerek) 5 do 12 mesecev po prejemu 3. odmerka. Za podatke o podskupini za oceno imunogenosti glejte preglednico 7.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 18 do ≤ 55 let – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty (30 µg)

V podštudiji D [podskupina iz študije 2 (3. faza) in študije 4 (3. faza)] je 325 preskušancev, starih od 18 do ≤ 55 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo cepivo Comirnaty (30 µg) kot poživitveni odmerek (četrti odmerek) 90 do 180 dni po prejemu 3. odmerka. Za podatke o podskupini za oceno imunogenosti glejte preglednico 7.

**Preglednica 7. Povzetek podatkov o imunogenosti, pridobljenih pri preskušancih v podštudiji D C4591031 (celotna razširjena skupina v kohorti 2) in podštudiji E (podskupina za oceno imunogenosti v razširjeni kohorti), ki so prejeli cepivo Comirnaty 30 µg kot poživitveni (četrti) odmerek – preskušanci brez dokazov o okužbi do 1 meseca po poživitvenem odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

	Odmerek/ časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Podštudija D (starost od 18 do ≤ 55 let) Comirnaty 30 µg		Podštudija E (starost > 55 let) Comirnaty 30 µg	
		N <sup>b</sup>	GMT (95-% IZ <sup>d</sup> )	N <sup>b</sup>	GMT (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – omikron BA.1 – NT50 (titer)	1./pred cepljenjem	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1./1 mesec	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – referenčni sev – NT50 (titer)	1./pred cepljenjem	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1./1 mesec	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
<b>Stopnja serološkega odziva 1 mesec po 4. odmerku</b>		N <sup>c</sup>	<b>n<sup>e</sup> (%)</b> (95-% IZ <sup>f</sup> )	N <sup>c</sup>	<b>n<sup>e</sup> (%)</b> (95-% IZ <sup>f</sup> )

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – omikron BA.1 – NT50 (titer)	1./1 mesec	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – referenčni sev – NT50 (titer)	1./1 mesec	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; 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).

Opomba: Mediani čas od 3. odmerka do 4. odmerka cepiva Comirnaty 30 µg je 4,0 meseca pri kohorti 2 iz podštudije D in 6,3 meseca pri razširjeni kohorti iz podštudije E.

Opomba: Celotna razširjena skupina v podštudiji D = kohorta 2 brez opozorilne skupine; podskupina za oceno imunogenosti v podštudiji E = iz razširjene kohorte je bil v posamezni skupini s cepivom izbran naključni vzorec 230 preskušancev.

Opomba: Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (do odvzema vzorca krvi 1 mesec po cepljenju v študiji) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob obisku za cepljenje v študiji in obisku 1 mesec po cepljenju v študiji, in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob obisku za cepljenje v študiji ter ob katerem koli nenačrtovanem obisku do odvzema krvi 1 mesec po cepljenju v študiji), in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

Opomba: Serološki odziv je opredeljen kot doseženo  $\geq 4$ -kratno povečanje od izhodišča (pred prejemom cepiva v študiji). Če je izmerjena izhodiščna vrednost pod LLOQ, se za serološki odziv šteje vrednost  $\geq 4 \times$  LLOQ, izmerjena po cepljenju.

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.

b.  $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.

c.  $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test tako ob časovni točki pred cepljenjem kot ob določeni časovni točki vzorčenja.

d. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z ekspanenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na  $0,5 \times$  LLOQ.

e. Število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določeni časovni točki vzorčenja.

f. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.

## 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).

## **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.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

#### Zamrznjena viala

2 leti, 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  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### *Enoodmerne viala*

Cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih 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 2 urah, posamezne viala pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

#### *Večodmerne viala*

Cepivo v pakiranju po 10 večodmernih 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, posamezne viala 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 °C do 8 °C znotraj 2-letnega roka uporabnosti.

- Pri premiku cepiva v hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °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 °C do 8 °C, je treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 8 °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 °C do 30 °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 °C do 2 °C, znotraj 10-tedenskega obdobja shranjevanja pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Podatki o stabilnosti kažejo, da je mogoče vialo shraniti za do 24 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C, vključno z do 12 ur po prvem prebodenju.

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

### Odprta viala

Dokazani sta bili 12-urna kemična in fizikalna stabilnost med uporabo pri temperaturi od 2 °C do 30 °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 °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 prvem odprtju cepiva glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Disperzija cepiva Comirnaty je na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

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

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.

Velikosti pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial ali 195 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

### Navodila za rokovanje pred uporabo

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

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viala: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večodmerne viala: pakiranje z 10 večodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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.
  - Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
    - Enoodmerne viala
      - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
      - Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
    - Večodmerne viala
      - Ena večodmerna viala vsebuje 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 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.
- 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**

### Enoodmerne vial

EU/1/20/1528/013

### Večodmerne vial

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: 10. oktober 2022

## **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

## 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, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, 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 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 enkratni odmerek 0,2 ml za otroke, stare od 5 do 11 let, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

### Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 5 let ali več

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

Cepivo Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek se sme uporabljati samo za otroke, stare od 5 do 11 let.

### Pediatrična populacija

Za dojenčke in otroke, stare 6 mesecev do 4 leta, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, 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 viala cepiva Comirnaty 10 odmerkov po 0,2 ml cepiva. 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 10 odmerkov iz ene viala. 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 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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

#### 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.

#### 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 cepljenju.

### **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 študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 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, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 80\%$ ), utrujenost ( $> 50\%$ ), glavobol ( $> 30\%$ ), rdečina in oteklina na mestu injiciranja ( $\geq 20\%$ ), mialgija, mrzlica in driska ( $> 10\%$ ).

#### Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po požitvenem odmerku

V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 401 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo požitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5 do 9 mesecev) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 22. marca 2022 (mediani čas spremljanja 1,3 meseca).

Splošni varnostni profil požitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 70\%$ ), utrujenost ( $> 40\%$ ), glavobol ( $> 30\%$ ), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina ( $> 10\%$ ).

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

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku.

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 ( $> 40\%$ ), artralgijska 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 ( $> 30\%$ ), artralgijska ( $> 20\%$ ) 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 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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 (5081 preskušancev) ali placeba (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanim slepim obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so

zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela pozitivni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli pozitivni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

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

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

#### 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); 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**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>c</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>i</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; oteklina na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja <sup>h</sup>
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>g</sup>

a. Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po pozitivnem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).

- b. Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
- c. 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 (preskušanec 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.
- d. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju po prihodu cepiva na trg.
- e. Velja za cepljeno roko.
- f. Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
- g. V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.
- h. Rdečina na mestu injiciranja se je pogosteje (zelo pogosto) pojavila pri otrocih, starih od 5 do 11 let.
- i. Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Miokarditis in perikarditis

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

### 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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. mRNA 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), 1616 preskušancev pa je bilo starih 75 let 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 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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 1000 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. dnevom po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan) med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja**

<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 20 998 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21 096 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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 specifikirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 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**

	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo,

in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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*

Študija 3 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.

Prvotni 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. dnem po 2. odmerku – 2./3. faza – otroci, stari od 5 do 11 let v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost**

<b>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*</b>			
	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 1305 primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 663 primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)</b>
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	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.
- a. N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

Vnaprej opredeljena analiza učinkovitosti na podlagi hipoteze je bila izvedena 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 analizi učinkovitosti v študiji 3 pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi, je bilo 10 primerov pri 2703 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1348 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 88,2 % (95-% interval zaupanja 76,2; 94,7) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica delta. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 12 primerov pri 3018 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1511 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 85,7 % (95-% interval zaupanja 72,4; 93,2).

V študiji 3 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 študije 3, primerjali s preskušanci, stari od 16 do 25 let v 2./3. fazi študije 2, 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 tistim 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 (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – 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 <sup>a</sup> = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N <sup>a</sup> = 253		
	Časovna točka <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>e</sup> (D/N)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	Razlika % <sup>i</sup> (95-% IZ <sup>j</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>k</sup> (D/N)
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>f</sup></b>	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 odvzema vzorca krvi 1 mesec 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  $\geq 4$ -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 razredčitev 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 %.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj od. 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku  
Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti. Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnem sevu SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 7.

**Preglednica 7. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Test	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>		
	1 mesec po poživitvenem odmerku (n <sup>b</sup> = 67)  GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po 2. odmerku (n <sup>b</sup> = 96)  GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po poživitvenem odmerku/ 1 mesec po 2. odmerku  GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

### 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).

### **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)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)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

2 leti, 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 2-letnega 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 °C do 30 °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 °C do 2 °C, znotraj 10-tedenskega obdobja shranjevanja pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Podatki o stabilnosti kažejo, da je mogoče vialo shraniti za do 24 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °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 °C do 30 °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 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 °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**

1,3 ml koncentrata za disperzijo v 2-ml prozorni večodmerni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in oranžno odstranljivo 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 rokovanje z zdravilom**

#### Navodila za rokovanje pred uporabo

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

- **Preverite**, ali ima viala **oranžno plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (otroci, stari od 5 do 11 let).
- Če je na nalepki vialo drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.

- Če je 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 4 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.

### Redčenje

- 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.
- 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.
- Preden iglo odstranite iz vialo, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,3 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene vialo je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- Po redčenju vsebuje viala 2,6 ml, iz česar je mogoče izvleči 10 odmerkov po 0,2 ml.
- Zamašek vialo z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženjem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty za otroke, stare od 5 do 11 let.
- 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 desetih odmerkov iz ene vialo.
- 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: 10. oktober 2022

**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 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje  
mRNK cepivo proti COVID-19

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena viala (0,4 ml) po redčenju vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 3 mikrograme tozinamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, 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 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2, pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do 4 leta.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, brez zaključene primarne serije cepljenja proti COVID-19 ali predhodne okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi*

Cepivo Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek se daje intramuskularno po razredčitvi kot primarna serija 3 odmerkov (vsak po 0,2 ml). Drugi odmerek je priporočljivo dati 3 tedne po prvem odmerku, nato sledi tretji odmerek, dan vsaj 8 tednov po drugem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če otrok med odmerki primarne serije dopolni 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 3 mikrogrami.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, z zaključeno primarno serijo cepljenja proti COVID-19 ali predhodno okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi

Za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta, se cepivo Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek daje intramuskularno po razredčitvi v enkratnem odmerku 0,2 ml.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari od 6 mesecev do 4 leta

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

Zamenljivost

Primarna serija lahko vključuje cepivo Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ali Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ali kombinacijo), vendar ne sme preseči skupnega števila odmerkov, zahtevanih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko da samo enkrat.

Medsebojna zamenljivost cepiva Comirnaty s cepivi proti COVID-19 drugih proizvajalcev ni bila dokazana.

Pediatrična populacija

Za otroke, stare od 5 do 11 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

Način uporabe

Cepivo Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je treba dati intramuskularno po redčenju (glejte poglavje 6.6).

Po redčenju vsebujejo viala cepiva Comirnaty 10 odmerkov po 0,2 ml cepiva. 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 10 odmerkov iz ene viala. 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 zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Pri dojenčkih, starih od 6 do manj kot 12 mesecev, je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni del stegna. Pri posameznikih, starih 1 leto in več, je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni del stegna ali deltoidna mišica.

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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

#### 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.

#### 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 cepljenju.

#### **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**

Cepivo Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje ni namenjeno posameznikom, starejšim od 5 let.

Za podrobnosti za uporabo pri posameznikih, starejših od 5 let, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za te formulacije.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

##### Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih

V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 1776 dojenčkov (1178 s cepivom Comirnaty 3 µg in 598 s placebom), starih od 6 do 23 mesecev. Na podlagi podatkov v obdobju slepega in s placebom nadzorovanega spremljanja do presečnega datuma 29. aprila 2022 so 570 dojenčkov, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 3 odmerke primarne serije (386 s cepivom Comirnaty 3 µg in 184 s placebom), spremljali mediano 1,3 meseca po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri dojenčkih, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli katerikoli odmerek primarne serije, so bili razdražljivost (> 60 %), zaspanost (> 40 %), zmanjšanje apetita (> 30 %), občutljivost na mestu injiciranja (> 20 %), rdečina na mestu injiciranja in zvišana telesna temperatura (> 10 %).

##### Otroci, stari od 2 do 4 let – po 3 odmerkih

V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 2750 otrok (1835 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 915 otrok s placebom), starih od 2 do 4 let. Na podlagi podatkov v obdobju slepega in s placebom nadzorovanega spremljanja do presečnega datuma 29. aprila 2022 so 886 otrok, starih od 2 do 4 let, ki so prejeli 3 odmerke primarne serije (606 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 280 otrok s placebom), spremljali mediano 1,4 meseca po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 2 do 4 let, ki so prejeli katerikoli odmerek primarne serije, so bili bolečina na mestu injiciranja in utrujenost (> 40 %), rdečina na mestu injiciranja in zvišana telesna temperatura (> 10 %).

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

V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih ≥ 4 mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.



Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 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, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 30 %), rdečina in oteklina na mestu injiciranja ( $\geq$  20 %), mialgija, mrzlica in driska (> 10 %).

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

V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 401 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5 do 9 mesecev) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 22. marca 2022 (mediani čas spremljanja 1,3 meseca).

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 70 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 30 %), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina (> 10%).

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

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq$  4 mesece po drugem odmerku.

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 %), artralgijska in pireksijska (> 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq$  4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 %), artralgijska (> 20 %) in pireksijska 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 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca

(razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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 (5081 preskušancev) ali placeba (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanem slepem obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). 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.

#### Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva na trg pri posameznikih, starih 6 mesecev 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ );

redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ );

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 6 mesecev ali več**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaji <sup>i</sup> , pruritus, urtikarija, angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit <sup>j</sup>
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti	razdražljivost <sup>k</sup>
	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol; zaspanost <sup>k</sup>
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija

	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>l</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; občutljivost na mestu injiciranja <sup>k</sup> ; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; oteklina na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja <sup>h</sup>
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>g</sup>

- Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po pozitivnem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).
- Kategorija pogostnosti za 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 (preskušavec 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 preskušancih, starih od 6 mesecev do 11 let.
- Kategorija pogostnosti za izpuščaj je bila pogosti pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
- Kategorija pogostnosti za zmanjšan apetit je bila zelo pogosti pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
- Razdražljivost, občutljivost na mestu injiciranja in zaspanost se pojavljajo pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
- Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Miokarditis in perikarditis

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

## 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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 mRNA 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 mRNA cepivom proti COVID-19, in 18 379 v skupini s placebo), 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebo.

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. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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.
- n<sup>1</sup> = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- d.  $n_2$  = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- e. 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**

<b>Podskupina</b>	<b>mRNA cepivo proti COVID-19</b> <b>N<sup>a</sup> = 20 998</b> <b>primeri</b> <b>n<sup>1b</sup></b> <b>čas spremljanja<sup>c</sup></b> <b>(n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo</b> <b>N<sup>a</sup> = 21 096</b> <b>primeri</b> <b>n<sup>1b</sup></b> <b>čas spremljanja<sup>c</sup></b> <b>(n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva %</b> <b>(95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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.

- a.  $N$  = število preskušancev v specifični skupini.
- b.  $n_1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- d.  $n_2$  = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- e. Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.
- f. 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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**

	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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

Študija 3 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.

Prvotni 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**

<b>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*</b>			
	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 1305 primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 663 primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)</b>
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	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.

a. N = število preskušancev v specifikirani skupini.

b. n<sup>1</sup> = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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.

d. n<sup>2</sup> = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

Vnaprej opredeljena analiza učinkovitosti na podlagi hipoteze je bila izvedena z dodatnimi potrjenimi primeri COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebo nadzorovanim spremljanjem, kar v populaciji za oceno učinkovitosti predstavlja do 6 mesecev po 2. odmerku.

V analizi učinkovitosti v študiji 3 pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi, je bilo 10 primerov pri 2703 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1348 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 88,2 % (95-% interval zaupanja 76,2; 94,7) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica delta. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 12 primerov pri 3018 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1511 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 85,7 % (95-% interval zaupanja 72,4; 93,2).

V študiji 3 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 študije 3, primerjali s preskušanci, stari od 16 do 25 let v 2./3. fazi študije 2, 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 tistim 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 (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – 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 <sup>a</sup> = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N <sup>a</sup> = 253		
	Časovna točka <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % IZ <sup>d</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>e</sup> (D/N)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	Razlika % <sup>i</sup> (95-% IZ <sup>j</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>k</sup> (D/N)
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>f</sup></b>	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 odvzema vzorca krvi 1 mesec 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  $\geq 4$ -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 razredčitev 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 %.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku

Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti. Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnem sevu SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 7.

**Preglednica 7. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Test	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>		
	1 mesec po poživitvenem odmerku (n <sup>b</sup> = 67)  GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po 2. odmerku (n <sup>b</sup> = 96)  GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po poživitvenem odmerku/ 1 mesec po 2. odmerku  GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

Učinkovitost in imunogenost primarne serije s 3 odmerki pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do 4 leta

Analiza učinkovitosti študije 3 je bila izvedena v združeni populaciji udeležencev, starih od 6 mesecev do 4 leta, na podlagi primerov, potrjenih med 873 preskušanci v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in 381 preskušanci v skupini s placebom (randomizacijsko razmerje 2 : 1), ki so prejeli vse 3 odmerke preučevanega cepiva v obdobju slepega spremljanja, ko je bila različica omikron virusa SARS-CoV-2 (BA.2) prevladujoča različica v obtoku (presečni datum zbiranja podatkov je 17. junij 2022).

Rezultati učinkovitosti cepiva po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 4 let, so predstavljeni v preglednici 8.

**Preglednica 8. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku – slepo obdobje spremljanja – preskušanci brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 3. odmerku –2./3. faza – 6 mesecev do 4 leta starosti v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (po 3 odmerkih)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku pri preskušancih brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 3 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 873 primerov n1<sup>b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 381 primerov n1<sup>b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ<sup>e</sup>)</b>
6 mesecev do konca 4 let <sup>e</sup>	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 leti do konca 4 let	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 mesecev do konca 23 mesecev	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Okrajšave: NAAT = test amplifikacije nukleinske kisline (nucleic acid amplification test); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2); UC = učinkovitost cepiva.

\* Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (pred 7. dnem po 3. odmerku) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob obisku za 1. odmerek, 1 mesec po obisku za 2. odmerek (če je podatek na voljo) in obisku za 3. odmerek (če je podatek na voljo), in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek, in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 3. odmerku), in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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 3. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson za UC je izpeljan na podlagi metode Clopper in Pearson, prilagojen za čas spremljanja.

Učinkovitost cepiva pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje je bila podobna kot pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2.

Merila za hudo obliko COVID-19 (opisana v protokolu, ki temelji na definiciji FDA in je prilagojena za otroke) so bila izpolnjena v 12 primerih (8 pri mRNK cepivu proti COVID-19 in 4 pri placebo) med preskušanci, starimi od 6 mesecev do 4 let. Med preskušanci, starimi od 6 mesecev do 23 mesecev, so bila merila COVID-19 za hude oblike bolezni izpolnjena v 3 primerih (2 pri mRNK cepivu proti COVID-19 in 1 pri placebo).

Analize imunogenosti so bile opravljene v podskupini 82 preskušancev študije 3, starih od 6 do 23 mesecev, in 143 preskušancev študije 3, starih od 2 do 4 let, brez dokazov okužbe do 1 meseca po 3. odmerku na podlagi presečnega datuma zbiranja podatkov 29. aprila 2022.

50-% titre nevtralizirajočih protiteles (NT50) za SARS-CoV-2 so primerjali med podskupino imunogenosti preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 let iz študije 3, 2./3. faze, 1 mesec po primarni seriji s 3 odmerki, in naključno izbrano podskupino preskušancev iz študije 2, 2./3. faze, starih od 16 do 25 let, 1 mesec po osnovni seriji z 2 odmerkoma, z uporabo mikronevtralizacijskega testa proti referenčnemu sevu (USA\_WA1/2020).

Primarne analize imunske premostitve so primerjale geometrijsko sredino titrov (z uporabo geometrijskega srednjega razmerja [GMR]) in serodrživ (opredeljeno kot doseganje vsaj 4-kratnega

zvišanja NT50 SARS-CoV-2 glede na stanje pred 1. odmerkom) v populaciji preskušancev brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost, do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 let, ter do 1 meseca po 2. odmerku pri preskušancih, starih od 16 do 25 let. Predhodno določena merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za razliko v seroodzivu za obe starostni skupini (preglednica 9).

**Preglednica 9. GMT (NT50) SARS-CoV-2 in odstotna razlika preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju – podskupina za imunske premostitve - preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 let (študija 3) 1 mesec po 3. odmerku in preskušanci, stari od 16 do 25 let (študija 2) 1 mesec po 2. odmerku – brez dokazov o okužbi s SARS CoV-2 – populacija imunogenosti, ki jo je mogoče oceniti**

<b>GMT (NT50) SARS-CoV-2 pri 1. mesecu po seriji cepljenja</b>							
Analiza nevtralizacije SARS-CoV-2 - NT50 (titer) <sup>e</sup>							
Starost	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> ) (1 mesec po 3. odmerku)	Starost	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> ) (1 mesec po 2. odmerku)	Starost	GMR <sup>c,d</sup> (95-% IZ)
2 do 4 leta	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16 do 25 let starosti	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2 do 4 leta/16 do 25 let starosti	1,30 (1,13; 1,50)
6 do 23 mesecev	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16 do 25 let starosti	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6 do 23 mesece/ 16 do 25 let starosti	1,19 (1,00; 1,42)
<b>Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju</b>							
Analiza nevtralizacije SARS-CoV-2 - NT50 (titer) <sup>e</sup>							
Starost	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (95-% IZ <sup>g</sup> ) (1 mesec po 3. odmerku)	Starost	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (95-% IZ <sup>g</sup> ) (1 mesec po 2. odmerku)	Starost	Razlika v stopnjah seroodziva % <sup>h</sup> (95-% IZ <sup>i,j</sup> )
2 do 4 leta	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 do 25 let starosti	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 do 4 leta/16 do 25 let starosti	1,2 (1,5; 4,2)
6 do 23 mesecev	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 do 25 let starosti	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 do 23 mesece/ 16 do 25 let starosti	1,2 (3,4; 4,2)

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); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; 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 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu vzorca krvi)] predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. odmerku, 3. odmerku (študija 3) in 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3), virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek (študija 3), in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1 meseca po 2. odmerku (študija 2) ali do 1 meseca po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu krvi)] in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo. Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseženo  $\geq 4$ -kratno povečanje od izhodišča (pred 1. odmerkom). Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju  $\geq 4 \times$  LLOQ šteje za seroodziv.

a. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specificirano analizo pri danem

- odmerku/časovni točki vzorčenja za GMT ter število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifično analizo tako pri izhodišču kot pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za stopnje serološkega odziva.
- 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 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
  - d. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi GMR, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena GMR  $\geq 0,8$ .
  - e. NT50 za SARS-CoV-2 je bil določen s testom virusne mikroneutralizacije 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.
  - f.  $n$  = število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja.
  - g. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
  - h. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let).
  - i. 2-stranski IZ, ki temelji na metodi Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izraženo v odstotkih.
  - j. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi stopnje seroodziva, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razliko deležev večja od -10,0 %, pod pogojem, da so bila izpolnjena merila za imunske premostitve na podlagi GMR.

### 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).

### **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)azanediil)bis(heksan-6,1-dii)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, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Neodprta viala

#### Zamrznjena viala

2 leti, 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 2 urah, posamezne viala 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 2-letnega 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 °C do 30 °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 mikrobnno 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**

0,4 ml koncentrata za disperzijo v 2-ml prozorni večodmerni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in rjavo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom. Ena viala vsebuje 10 odmerkov, glejte poglavje 6.6.

Velikost pakiranja: 10 vial.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

#### Navodila za rokovanje pred uporabo

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

- **Preverite**, ali ima viala **rjavo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je 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 2 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 viale 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.

#### Redčenje

- 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.



- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z **2,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje** z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.
- Preden iglo odstranite iz viale, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 2,2 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene viale je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- 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 zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta.
- Za izvlek 10 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 desetih odmerkov iz ene viale.
- 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/1/20/1528/010

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. december 2020  
 Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2022

## **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 Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje mRNK cepivo proti COVID-19

## 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 15 mikrogramov tozinamerana in 15 mikrogramov riltozinamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, 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 (Original). Riltozinameran 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 (Omicron BA.1).

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 Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2, pri posameznikih, starih 12 let ali več, ki so predhodno prejeli vsaj primarno serijo cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### Posamezniki, stari 12 let in več

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 se daje intramuskularno v enkratnem odmerku 0,3 ml posameznikom, starih 12 let in več, ki so predhodno prejeli vsaj primarno cepljenje proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

#### Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 12 let ali več

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare do 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

#### Starejša populacija

Odmerka pri starejših posameznikih ( $\geq 65$  let) ni treba prilagajati.

#### Način uporabe

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje je treba dati intramuskularno (glejte poglavje 6.6). Ne redčite pred uporabo.

Viale cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene vial 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 vial. 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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

#### 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 Original/Omicron BA.1 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

#### 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 Original/Omicron BA.1 morda ne štiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 z drugimi cepivi niso proučevali.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 med nosečnostjo še niso na voljo.

Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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). Ker so razlike med cepivoma omejene na zaporedje proteina bodice in ni klinično pomembnih razlik v reaktogenosti, se cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 lahko uporablja med nosečnostjo.

### Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 med dojenjem še niso na voljo.

Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 Original/Omicron BA.1 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

#### Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1

*Preskušanci, stari > 55 let – po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 (četrti odmerek)*

V podskupini preskušancev iz študije 4 (3. faza) je 305 odraslih, starih > 55 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) 4,7 do 11,5 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,7 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po poživitvenem (tretjem) odmerku cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih več kot 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 30 %), mialgija (> 20 %), mrzlica in artralgijska (> 10 %). Za cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 niso ugotovili novih neželenih učinkov.

*Preskušanci, stari od 18 do ≤ 55 let – po poživitvenem odmerku monovalentnega cepiva Omicron BA.1 (četrti odmerek)*

Varnost poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 pri posameznikih, starih od

18 do ≤ 55 let, je ekstrapolirana iz varnostnih podatkov na podlagi podskupine 315 odraslih, starih od 18 do ≤ 55 let, ki so po prejemu 3 odmerkov cepiva Comirnaty prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Omicron BA.1 30 µg (monovalentno). Najpogostejši neželeni učinki pri teh preskušancih, starih od 18 do ≤ 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 70 %), utrujenost (> 60 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 30 %), mrzlica (> 30 %) in artralgiija (> 20 %).

#### *Cepivo Comirnaty 30 µg*

##### *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. placebom). 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 %), artralgiija (> 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 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku cepiva Comirnaty.

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 %), artralgiija in pireksija (> 20 %).

##### *Preskušanci, stari 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali ≥ 6 mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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 artralgiija (> 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 (5081 preskušancev) ali placeba (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so

imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanem slepem obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). 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 cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.1 in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $<1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1. Neželeni učinki cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.1 iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaji, pruritus, urtikarija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>h</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; oteklina na mestu injiciranja



	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>e</sup>

- Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po pozitivnem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).
- 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 (preskušanec 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.
- Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Miokarditis in perikarditis*

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

#### 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

## 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

### Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1

*Relativna imunogenost cepiva pri preskušancih, starih > 55 let – po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 (četrti odmerek)*

V vmesni analizi podskupine iz študije 4 (podštudija E) je 610 odraslih, starih več kot 55 let, ki so zaključili serijo 3 odmerkov cepiva Comirnaty, prejelo 1 od naslednjih kot poživitveni odmerek (četrti odmerek): Comirnaty (30 µg) ali Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg). GMR in stopnje serološkega odziva so bile ocenjene 1 mesec po poživitvenem cepljenju s cepivom Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) do presečnega datuma zbiranja podatkov 16. maja 2022, kar predstavlja mediano vsaj 1,7 meseca spremljanja po poživitvenem odmerku. Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) je bil uporabljen 4,7 do 11,5 meseca (mediana 6,3 meseca) po tretjem odmerku.

Primarni cilj analize je bil oceniti superiornost glede na raven nevtralizirajočega titra in neinferiornost glede na stopnjo serološkega odziva imunskega sistema proti različici omikron, ki ga sproži odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg), v primerjavi z odzivom, ki ga izzove četrti odmerek cepiva Comirnaty (30 µg) pri preskušancih, ki so že prejeli cepivo Comirnaty in so stari več kot 55 let.

Merilo superiornosti cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) glede na cepivo Comirnaty (30 µg) je bilo izpolnjeno, saj je bila spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za GMR > 1 (preglednica 2).

Seroodziv je opredeljen kot doseganje  $\geq 4$ -kratnega povečanja od izhodišča (pred cepljenjem v študiji). Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat meritve po cepljenju  $\geq 4 \times$  LLOQ šteje za seroodziv.

Razlika v odstotkih preskušancev, ki so dosegli seroodziv na različico omikron, med skupino, ki je prejela cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6 %), in skupino, ki je prejela cepivo Comirnaty (57 %), je bila 14,6 % (2-stranski 95-% IZ: 4,0 %; 24,9 %). Zato je bilo merilo neinferiornosti izpolnjeno.

**Preglednica 2. Podštudija E – Razmerja geometrijskih sredin za primerjavo med skupinama s cepivom – preskušanci brez dokazane okužbe do 1 meseca po 4. odmerku – razširjena kohorta – podskupina za oceno imunogenosti – preskušanci, stari več kot 55 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Test	Skupina s cepivom (glede na randomizacijo)	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	GMT (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – omikron BA.1 - NT50 (titer)	cepivo Comirnaty (30 µg)	1 mesec	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mesec	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – referenčni sev – NT50 (titer)	cepivo Comirnaty (30 µg)	1 mesec	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)	
	cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mesec	186	5933,2 (5188,2; 6785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

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).

Opomba: Podskupina za oceno imunogenosti = iz razširjene kohorte je bil v posamezni skupini s cepivom izbran naključni vzorec 230 preskušancev.

Opomba: Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (do odvzema vzorca krvi 1 mesec po cepljenju v študiji) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob obisku za cepljenje v študiji in obisku 1 mesec po cepljenju v študiji, in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob obisku za cepljenje v študiji ter ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1 mesec po odvzemu krvi po cepljenju v študiji), in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (skupina s cepivom v ustrezni vrstici – cepivo Comirnaty [30 µg]) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

### Cepivo Comirnaty 30 µg

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 placebo. 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

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 dokazov okužbe pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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 1000 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 4.

**Preglednica 4. 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**

<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 20 998 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21 096 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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 specifikirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 5), 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 5. 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 <sup>a</sup> čas spremljanja (n2 <sup>b</sup> )	Placebo primeri n1 <sup>a</sup> čas spremljanja (n2 <sup>b</sup> )	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ) <sup>c</sup>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21730)	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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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 odmerek 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  $\geq 4$ -kratno povečanje NT50 od izhodišča (pred primarnimi serijami). Te analize so povzete v preglednici 6.

**Preglednica 6. 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<sup>±</sup>**

	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)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT<sup>b</sup>)</b>	212 <sup>a</sup>	2466,0 <sup>b</sup> (2202,6; 2760,8)	755.7 <sup>b</sup> (663,1; 861,2)	3,26 <sup>c</sup> (2,76; 3,86)	D <sup>d</sup>
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>†</sup></b>	200 <sup>e</sup>	199 <sup>f</sup> 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	190 <sup>f</sup> 95,0 % (91,0 %; 97,6 %)	4,5 % <sup>g</sup> (1,0 %; 7,9 % <sup>h</sup> )	D <sup>i</sup>

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 odčitava 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.

- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa v obeh časovnih točkah vzorčenja v določenem časovnem oknu.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 97,5-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo srednjih razlik logaritmov testov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
- Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 97,5-% IZ za GMR > 0,67 in točkovna ocena GMR  $\geq 0,80$ .
- 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 imenovalec za izračune odstotkov.
- Število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
- Razlika v deležih, izražena v odstotkih (1 mesec po poživitvenem odmerku – 1 mesec po 2. odmerku).
- Prilagojeni 2-stranski IZ po Waldu za razliko v deležih, izražen v odstotkih.
- 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 7. 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 7. 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**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
	<b>Comirnaty N<sup>a</sup> = 4695 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 4671 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Relativna učinkovitost cepiva<sup>e</sup> % (95-% IZ<sup>f</sup>)</b>
Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po poživitvenem odmerku	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	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 specifični skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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 poživitvenega odmerka po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19*

O učinkovitosti poživitvenega 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 µg (N = 51, povprečna starost 54 ± 17), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost 48 ± 14) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 µg (N = 50, povprečna starost 50 ± 18) vsaj 12 tednov pred vključitvijo, ki v anamnezi niso imeli poročila o okužbi s SARS-CoV-2, prejeli požitveni odmerek cepiva Comirnaty (30 µg). Požitveni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje GMR nevtralizacijskih titrov po primarnih odmerkih cepiv družb Janssen, Moderna in cepiva Comirnaty.

Heterologni požitveni odmerek cepiva Comirnaty so ovrednotili tudi v študiji CoV-BOOST (EudraCT 2021 002175-19), ki je bilo multicentrično, randomizirano, nadzorovano preskušanje požitvenega 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 cepiva družbe AstraZeneca. Po primarni seriji cepljenja s cepivom družbe AstraZeneca se je GMR spremembe nevtralizirajočega protitelesa NT50 psevdovirusa (nemutiranega tipa) s heterolognim požitvenim 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).

## **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)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)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

2 leti, 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  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

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, posamezne viala 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 2-letnega 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.

## Odperta viala

Dokazani sta bili 12-urna kemična in fizikalna stabilnost med uporabo pri temperaturi od 2 °C do 30 °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 °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 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 odstranljivo 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 rokovanje z zdravilom**

#### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je 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; viala z 10 odmerki se lahko odtaljuje do 6 ur. 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 viale 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.

#### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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.

- Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženjem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1.  
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.
- 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 ustrezn datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavržite v 12 urah od prvega preboda.

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. december 2020  
Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2022

### **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 Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje mRNK cepivo proti COVID-19

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

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

En odmerek (0,3 ml) vsebuje 15 mikrogramov tozinamerana in 15 mikrogramov famtozinamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, 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 (Original). Famtozinameran 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 (Omicron BA.4-5).

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 Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča 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

##### Posamezniki, stari 12 let in več

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se daje intramuskularno v enkratnem odmerku 0,3 ml posameznikom, starih 12 let in več, ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

#### Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 12 let ali več

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare do 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

#### Starejša populacija

Odmerka pri starejših posameznikih ( $\geq 65$  let) ni treba prilagajati.

#### Način uporabe

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje je treba dati intramuskularno (glejte poglavje 6.6). Ne redčite pred uporabo.

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.

#### Enoodmerne vial

Enoodmerne vial cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vsebujejo 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.

- Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

#### Večodmerne vial

Večodmerne vial cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene vial 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 vial. 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 zavržite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

### **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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

### 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, sočasne 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 Original/Omicron BA.4-5 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

### 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 Original/Omicron BA.4-5 morda ne štiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.



#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z drugimi cepivi niso proučevali.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med nosečnostjo še niso na voljo.

Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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). Na podlagi razpoložljivih podatkov pri drugih različicah cepiva se cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lahko uporablja med nosečnostjo.

##### Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med dojenjem še niso na voljo.

Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 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

O varnosti cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za cepivo Comirnaty in cepiva, prilagojena različici omikron.

##### Cepivo Comirnaty 30 µg

##### *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. placebom). 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 ( $> 30\%$ ), artralgijska ( $> 20\%$ ) 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 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku cepiva Comirnaty.

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 ( $> 40\%$ ), artralgijska in pireksija ( $> 20\%$ ).

#### *Preskušanci, stari 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli pozitivni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po pozitivnem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

Splošni varnostni profil pozitivnega 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 pozitivnega odmerka, so preskušanci, stari 16 let in več, prej vključeni v študijo 2, prejeli pozitivni odmerek cepiva Comirnaty (5081 preskušancev) ali placebo (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli pozitivni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po pozitivnem odmerku v s placebom nadzorovanem slepem obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po pozitivnem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela pozitivni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli pozitivni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). 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).

### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

*Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četrti odmerek)*

V podskupini iz študije 5 (faza 2/3) je 107 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 313 preskušancev, starih od 18 do 55 let, in 306 preskušancev, starih 56 let in več, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov) 5,4 do 16,9 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,5 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po treh odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 12 let in več, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 20 %), mrzlica (> 10 %) in bolečine v sklepih (> 10 %).

### Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $<1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### **Preglednica 1. Neželeni učinki cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaji, pruritus, urtikarija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>h</sup>
Splošne težave in spremembe na	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost;

mestu aplikacije		mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; oteklina na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>e</sup>

- Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po pozitivnem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).
- 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 (preskušanec 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.
- Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Miokarditis in perikarditis*

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

#### 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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

##### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

*Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva (četrti odmerek)*

V analizi podskupine iz študije 5 je 105 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 297 preskušancev, starih od 18 do 55 let in 286 preskušancev, starih 56 let in več, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Pri preskušancih, starih od 12 do 17 let, od 18 do 55 let in 56 let in več, je bilo ob izhodišču za SARS-CoV-2 pozitivnih 75,2 %, 71,7 % oz. 61,5 %.

Analize titrov 50-% nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti sevu omikron BA.4-5 in proti referenčnemu sevu med preskušanci, starimi 56 let in več, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v študiji 5, v primerjavi s podskupino preskušancev iz študije 4, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty, so pokazale superiornost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v primerjavi s cepivom Comirnaty na podlagi razmerja geometričnih sredin (GMR, geometric mean ratio) in neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva glede na odziv proti sevu omikron BA.4-5 ter neinferiornost imunskega odziva proti referenčnemu sevu na podlagi GMR (preglednica 2).

Analize NT50 proti sevu omikron BA.4/BA.5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, ki so v študiji 5 prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so pokazale neinferiornost odziva proti sevu omikron BA.4-5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, tako za GMR kot za razliko v stopnjah seroodziva (preglednica 2).

V študiji so ocenjevali tudi raven NT50 proti sevu omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 in referenčnim sevom pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju pri preskušancih, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) (preglednica 3).

**Preglednica 2. GMT (NT50) za SARS-CoV-2 in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom v 1. mesecu po seriji cepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz študije 5 in Comirnaty iz podskupine študije 4 – preskušanci z dokazi o okužbi s SARS-CoV-2 in brez njih – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

GMT (NT50) za SARS-CoV-2 v 1. mesecu po seriji cepljenja								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Študija 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Starost ≥ 56 let Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	28 2	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45; 3,44) <sup>f</sup>
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	28 9	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) <sup>g</sup>
Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom v 1. mesecu po cepljenju								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja ≥ 56 let starosti
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>l</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>l</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>l</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	27 3	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3;03 (-9,68; 3,63) <sup>m</sup>	26,77 (19,59; 33,95) <sup>n</sup>

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).

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot ≥ 4-kratno povečanje glede na izhodiščno vrednost. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4-kratnik LLOQ šteje za seroodziv.

- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela s pogoji izhodiščnega nevtralizacijskega titra (log-lestvica) in skupine cepiva ali starostne skupine.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev

- [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).
- Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
  - Superiornost je ugotovljena, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za GMR večja od 1.
  - Neinferiornost je ugotovljena, če meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena  $GMR \geq 0,8$ .
  - $N$  = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračun odstotka.
  - $n$  = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
  - Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper–Pearsonove metode.
  - Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
  - 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificirana glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču ( $<$  mediana,  $\geq$  mediana) za razliko v deležih. Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
  - Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -10$  %.
  - Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -5$  %.

**Preglednica 3. Geometrijski srednji titri – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podskupina študije 5 – pred pozitivnim odmerkom in 1 mesec po njem (četrti odmerek) – preskušanci, stari 12 let in več – z dokazi okužbe ali brez nje – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Starost od 12 do vključno 17 let		Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5 154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron).

Cepivo Comirnaty 30 µg

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 prvotno odobrenega mRNA cepiva proti COVID-19 ali placebo. 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 mRNA 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 mRNA 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 mRNA cepivom proti COVID-19, in 18 379 v skupini s placebo), 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebo.

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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 4.

**Preglednica 4. 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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.
- a. N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- e. 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 5.

**Preglednica 5. 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**

<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 20.998 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21.096 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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 specifični skupini.
  - n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
  - Skupni čas spremljanja pri 1000 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 6), 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 mRNK cepivom proti COVID-19 kot pri placebu.

**Preglednica 6. 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**

	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto,

- srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % na sobnem zraku na morski 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.  $n_1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
  - b.  $n_2$  = 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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  $\geq 4$ -kratno povečanje NT50 od izhodišča (pred primarnimi serijami). Te analize so povzete v preglednici 7.

**Preglednica 7. Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer) <sup>†</sup> (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<sup>±</sup>**

	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)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)<sup>b</sup></b>	212 <sup>a</sup>	2466,0 <sup>b</sup> (2202,6; 2760,8)	755,7 <sup>b</sup> (663,1; 861,2)	3,26 <sup>c</sup> (2,76; 3,86)	D <sup>d</sup>
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>†</sup></b>	200 <sup>e</sup>	199 <sup>f</sup> 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	190 <sup>f</sup> 95,0 % (91,0 %; 97,6 %)	4,5 % <sup>g</sup> (1,0 %; 7,9 % <sup>h</sup> )	D <sup>i</sup>

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.

<sup>†</sup> 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.

<sup>±</sup> Vsi primerni preskušanci, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty, kot so bili prvotno randomizirani, so 2. odmerka prejeli znotraj vnaprej določenega časovnega okna (v 19 do 42 dneh po 1. odmerku), so prejeli poživitveni odmerki 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 ekspanenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na  $0,5 \times$  LLOQ.

c. GMR in 2-stranski 97,5-% IZ so bili izračunani z ekspanenciacijo 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 8. 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 8. 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 <sup>a</sup> = 4695 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Placebo N <sup>a</sup> = 4671 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Relativna učinkovitost cepiva <sup>e</sup> % (95-% IZ <sup>f</sup> )
Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po poživitvenem odmerku	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	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.

- a.  $N$  = število preskušancev v specificirani skupini.
- b.  $n1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- d.  $n2$  = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- e. Relativna učinkovitost cepiva v skupini, ki je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, v primerjavi s

- skupino, ki je prejela placebo (brez pozitivnega odmerka).
- f. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za relativno učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.

#### *Imunogenost pozitivnega odmerka po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19*

O učinkovitosti pozitivnega odmerka cepiva Comirnaty (30 µg) pri posameznikih, ki so zaključili primarno cepljenje z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 (heterologni pozitivni 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 µg (N = 51, povprečna starost 54 ± 17), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost 48 ± 14) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 µg (N = 50, povprečna starost 50 ± 18) vsaj 12 tednov pred vključitvijo, ki v anamnezi niso imeli poročila o okužbi s SARS-CoV-2, prejeli pozitivni odmerek cepiva Comirnaty (30 µg). Pozitivni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje GMR nevtralizacijskih titrov po primarnih odmerkih cepiv družb Janssen, Moderna in cepiva Comirnaty.

Heterologni pozitivni odmerek cepiva Comirnaty so ovrednotili tudi v študiji CoV-BOOST (EudraCT 2021 002175-19), ki je bilo multicentrično, randomizirano, nadzorovano preskušanje pozitivnega 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 cepiva družbe AstraZeneca. Po primarni seriji cepljenja s cepivom družbe AstraZeneca se je GMR spremembe nevtralizirajočega protitelesa NT50 psevdovirusa (nemutiranega tipa) s heterolognim pozitivnim 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).

#### **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

2 leti, 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  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### *Enoodmerne viala*

Cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih 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 2 urah, posamezne viala pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

#### *Večodmerne viala*

Cepivo v pakiranju po 10 večodmernih 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, posamezne viala 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 2-letnega 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 °C do 30 °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 °C do 2 °C, znotraj 10-tedenskega obdobja shranjevanja pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Podatki o stabilnosti kažejo, da je mogoče vialo shraniti za do 24 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C, vključno z do 12 ur po prvem prebodenju.

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

#### Odprta viala

Dokazani sta bili 12-urna kemična in fizikalna stabilnost med uporabo pri temperaturi od 2 °C do 30 °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 °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 prvem odprtju cepiva glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Disperzija cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Ena enodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

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

Velikost pakiranja z enodmernimi vialami: 10 vial.

Velikosti pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial ali 195 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

#### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).



- Če je na nalepki vialo drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je 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. Pred uporabo se prepričajte, da so vialo povsem odtaljene.
  - Enoodmerne vialo: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večoodmerne vialo: pakiranje z 10 večoodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- 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.

#### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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.
  - Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večoodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
    - Enoodmerne vialo
      - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
      - Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
    - Večoodmerne vialo
      - Ena večoodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
      - Zamašek vialo z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
      - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Za izvlek 6 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**

Enoodmerne vial

EU/1/20/1528/014

Večodmerne vial

EU/1/20/1528/008

EU/1/20/1528/009

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. december 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2022

**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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje  
mRNK cepivo proti COVID-19

## 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 5 mikrogramov tozinamerana in 5 mikrogramov famtozinamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, 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 (Original). Famtozinameran 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 (Omicron BA.4-5).

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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča 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 Original/Omicron BA.4-5 se daje intramuskularno po razredčitvi v enkratnem odmerku 0,2 ml otrokom, starim od 5 do 11 let, ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

### Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 5 let ali več

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je treba dati intramuskularno po redčenju (glejte poglavje 6.6).

Po redčenju vsebujejo viala cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 odmerkov po 0,2 ml cepiva. 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 10 odmerkov iz ene viala. 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 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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

### 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 Original/Omicron BA.4-5 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

### 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 Original/Omicron BA.4-5 morda ne štiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z drugimi cepivi niso proučevali.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med nosečnostjo še niso na voljo.

Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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). Na podlagi razpoložljivih podatkov pri drugih različicah cepiva se cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lahko uporablja med nosečnostjo.

### Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med dojenjem še niso na voljo.

Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 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

O varnosti cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za cepivo Comirnaty in cepiva, prilagojena različici omikron.

### Cepivo Comirnaty

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

V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 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, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 80\%$ ), utrujenost ( $> 50\%$ ), glavobol ( $> 30\%$ ), rdečina in otekline na mestu injiciranja ( $\geq 20\%$ ), mialgija, mrzlica in driska ( $> 10\%$ ).

*Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po požitvenem odmerku*

V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 401 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo požitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5 do 9 mesecev) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 22. marca 2022 (mediani čas spremljanja 1,3 meseca).

Splošni varnostni profil pozitivnega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 70 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 30 %), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina (> 10%).

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

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku.

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 %), artralgijska in pireksijska (> 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, stari 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 %), artralgijska (> 20 %) in pireksijska 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 pogostost reakcijskih 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 12 let in več – po pozitivnem odmerku*

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 s 306 odraslimi, stari 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli pozitivni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po pozitivnem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

Splošni varnostni profil pozitivnega 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 pozitivnega odmerka, so preskušanci, stari 16 let in več, prej vključeni v študijo 2, prejeli pozitivni odmerek cepiva Comirnaty (5081 preskušancev) ali placebo (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli pozitivni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po pozitivnem odmerku v s placebom nadzorovanim slepim obdobju

spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po pozitivnem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela pozitivni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli pozitivni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

#### *Pozitivni odmerek po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19*

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

#### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

*Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po pozitivnem odmerku (četrti odmerku)*

V podskupini iz študije 6 (faza 3) je 113 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo pozitivni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5  $\mu\text{g}$ ) 2,6 do 8,5 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli pozitivni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,6 meseca.

Splošni varnostni profil pozitivnega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 60\%$ ), utrujenost ( $> 40\%$ ), glavobol ( $> 20\%$ ) in mialgija ( $> 10\%$ ).

#### *Preskušanci, stari 12 let in več – po pozitivnem odmerku cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četrti odmerek)*

V podskupini iz študije 5 (faza 2/3) je 107 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 313 preskušancev, starih od 18 do 55 let, in 306 preskušancev, starih 56 let in več, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo pozitivni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov) 5,4 do 16,9 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli pozitivni (četrti) odmerek cepiva Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,5 meseca.

Splošni varnostni profil pozitivnega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 12 let in več, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 60\%$ ), utrujenost ( $> 50\%$ ), glavobol ( $> 40\%$ ), mialgija ( $> 20\%$ ), mrzlica ( $> 10\%$ ) in bolečine v sklepih ( $> 10\%$ ).

#### Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $<1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).



**Preglednica 1. Neželeni učinki cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty na trg pri posameznikih, starih 5 let ali več**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>f</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; oteklina na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja <sup>h</sup>
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>g</sup>

- Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po poživitvenem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).
- 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 (preskušanec 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.
- Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Miokarditis in perikarditis*

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

#### 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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

##### *Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron*

*Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrti odmerku)*

V analizi podskupine iz študije 6 so 103 preskušanci, stari od 5 do 11 let, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati vključujejo podatke o imunogenosti iz podskupine preskušancev, starih od 5 do 11 let iz študije 3, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty. Pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli četrti odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty, je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 57,3 % oz. 58,4 %.

Imunski odziv en mesec po poživitvenem odmerku (četrti odmerku) cepiva Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 je na splošno povzročil podobne nevtralizacijske titre, specifične za različico omikron BA.4/BA.5, v primerjavi s titri v primerjalni skupini, ki je prejela tri odmerke cepiva Comirnaty. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je prav tako izzvalo podobne titre, specifične za referenčni sev, v primerjavi s titri v primerjalni skupini.

Rezultati imunogenosti cepiva po pozitivnem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 2.

**Preglednica 2. Študija 6 – Razmerje geometrijskih sredin in geometrijski srednji titri – preskušanci z dokazom o okužbi ali brez njega – 5 do 11 let starosti – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Skupina cepiva (kot dodeljeno/randomizirano)				
		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. odmerek in 1 mesec po 4. odmerku		Študija 3 Comirnaty 10 µg 3. odmerek in 1 mesec po 3. odmerku		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenčni sev – NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

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); LS = najmanjši kvadrat (least square); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sopsremenljivkama.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

*Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po pozitivnem odmerku cepiva (četrti odmerek)*

V analizi podskupine iz študije 5 je 105 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 297 preskušancev, starih od 18 do 55 let, in 286 preskušancev, starih 56 let in več, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in pozitivni odmerek s cepivom Comirnaty, prejelo pozitivni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Pri preskušancih, starih od 12 do 17 let, od 18 do 55 let in 56 let in več, je bilo ob izhodišču za SARS-CoV-2 pozitivnih 75,2 %, 71,7 % oz. 61,5 %.

Analize titrov 50-% nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti sevu omikron BA.4-5 in proti referenčnemu sevu med preskušanci, stari 56 let in več, ki so prejeli pozitivni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v študiji 5, v primerjavi s podskupino preskušancev iz študije 4, ki so prejeli pozitivni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty, so pokazale superiornost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v primerjavi s cepivom Comirnaty na podlagi razmerja geometrijskih sredin (GMR, geometric mean ratio) in neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva proti sevu

omikron BA.4-5 ter neinferiornost imunskega odziva proti referenčnemu sevu na podlagi GMR (preglednica 3).

Analize NT50 proti sevu omikron BA.4/BA.5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, ki so v študiji 5 prejeli pozitivitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so pokazale noninferiornost odziva proti sevu omikron BA.4-5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, tako za GMR kot za razliko v stopnjah seroodziva (preglednica 3).

V študiji so ocenjevali tudi raven NT50 proti sevu omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 in proti referenčnim sevom pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju pri preskušancih, ki so prejeli pozitivitveni (četrti odmerek) (preglednica 4).

**Preglednica 3. GMT (NT50) za SARS-CoV-2 in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom v 1. mesecu po seriji cepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz študije 5 in Comirnaty iz podskupine študije 4 – preskušanci z dokazi o okužbi s SARS-CoV-2 in brez njih – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

GMT (NT50) za SARS-CoV-2 v 1. mesecu po seriji cepljenja								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Študija 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Starost ≥ 56 let Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>e</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>e</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>e</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45; 3,44) <sup>f</sup>
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) <sup>g</sup>
Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom v 1. mesecu po cepljenju								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja ≥ 56 let starosti
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>j</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>j</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>l</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3;03 (-9,68; 3,63) <sup>m</sup>	26,77 (19,59; 33,95) <sup>n</sup>

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).

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot  $\geq 4$ -kratno povečanje glede na izhodiščno vrednost. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju  $\geq 4$ -kratnik LLOQ šteje za seroodziv.

- a.  $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela s pogoji izhodišnega nevtralizacijskega titra (log-lestvica) in skupine cepiva ali starostne skupine.
- d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbincami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).
- e. Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
- f. Superiornost je ugotovljena, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za GMR večja od 1.
- g. Neinferiornost je ugotovljena, če meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena  $\text{GMR} \geq 0,8$ .
- h.  $N$  = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračun odstotka.
- i.  $n$  = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
- j. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper–Pearsonove metode.
- k. Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
- l. 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificirana glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču ( $<$  mediana,  $\geq$  mediana) za razliko v deležih. Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
- m. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -10$  %.
- n. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -5$  %.

**Preglednica 4. Geometrijski srednji titri – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podskupina študije 5 – pred pozitivnim odmerkom in 1 mesec po njem (četrti odmerek) – preskušanci, stari 12 let in več – z dokazi okužbe ali brez nje – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Starost od 12 do vključno 17 let		Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5 154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron).

Cepivo Comirnaty

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 prvotno odobrenega 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 mRNA cepivom proti COVID-19, in 18 379 v skupini s placebo), 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebo.

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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 5.

**Preglednica 5. 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n<sup>1</sup><sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n<sup>1</sup><sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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.
- n<sup>1</sup> = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- n<sup>2</sup> = 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 6.

**Preglednica 6. 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**

<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 20 998 primeri n<sup>1</sup><sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21 096 primeri n<sup>1</sup><sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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 specifikirani skupini.
- n<sup>1</sup> = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- n<sup>2</sup> = 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 7), 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 7. 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**

	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % na sobnem zraku na morskem 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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*

Študija 3 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.

Prvotni 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 8. 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 8. 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**

<b>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*</b>			
	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 1305 primeri n1<sup>b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 663 primeri n1<sup>b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)</b>
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	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 specifikirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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.

Vnaprej opredeljena analiza učinkovitosti na podlagi hipoteze je bila izvedena z dodatnimi potrjenimi primeri COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebo nadzorovanim spremljanjem, kar v populaciji za oceno učinkovitosti predstavlja do 6 mesecev po 2. odmerku.

V analizi učinkovitosti v študiji 3 pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi, je bilo 10 primerov pri 2703 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1348 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 88,2 % (95-% interval zaupanja 76,2; 94,7) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica delta. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 12 primerov pri 3018 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1511 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 85,7 % (95-% interval zaupanja 72,4; 93,2).

V študiji 3 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 študije 3, primerjali s preskušanci, stari od 16 do 25 let v 2./3. fazi študije 2, 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 tistim 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 9.

**Preglednica 9. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – 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 <sup>a</sup> = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N <sup>a</sup> = 253		
	Časovna točka <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % IZ <sup>d</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>e</sup> (D/N)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	Razlika % <sup>i</sup> (95-% IZ <sup>j</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>k</sup> (D/N)
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>f</sup></b>	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  $\geq 4$ -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 razredčitev 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 %.

*Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj od. 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku*  
 Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti. Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnem sevu SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza preteklega okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 10.

**Preglednica 10. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Test	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>		
	1 mesec po poživitvenem odmerku (n <sup>b</sup> = 67)  GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po 2. odmerku (n <sup>b</sup> = 96)  GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po poživitvenem odmerku/ 1 mesec po 2. odmerku  GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

### 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).

### **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)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)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, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

#### Zamrznjena viala

2 leti, 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 2-letnega 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 °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 °C do 30 °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 °C do 2 °C, znotraj 10-tedenskega obdobja shranjevanja pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Podatki o stabilnosti kažejo, da je mogoče vialo shraniti za do 24 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °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 °C do 30 °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 °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**

1,3 ml koncentrata za disperzijo v 2-ml prozorni večodmerni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in oranžno odstranljivo 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 rokovanje z zdravilom**

#### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **oranžno plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (otroci, stari od 5 do 11 let).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.

- Če je 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 vialo 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 viale 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.

### Redčenje

- 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.
- 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.
- Preden iglo odstranite iz vialo, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,3 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene vialo je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- Po redčenju vsebuje viala 2,6 ml, iz česar je mogoče izvleči 10 odmerkov po 0,2 ml.
- Zamašek vialo z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za otroke, stare od 5 do 11 let.
- 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 desetih odmerkov iz ene vialo.
- 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/1/20/1528/011  
EU/1/20/1528/012

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. december 2020  
Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2022

**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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje mRNK cepivo proti COVID-19

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je enoodmerna ali večodmerna viala z modro zaporko. Pred uporabo je ne redčite.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

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

En odmerek (0,3 ml) vsebuje 5 mikrogramov tozinamerana in 5 mikrogramov famtozinamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, 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 (Original). Famtozinameran 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 (Omicron BA.4-5).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje

Cepivo je bistra do nekoliko opalescentna zamrznjena disperzija (pH: 6,9–7,9).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča 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 Original/Omicron BA.4-5 se daje intramuskularno kot enkratni odmerek 0,3 ml za otroke, stare od 5 do 11 let, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

#### Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 5 let ali več

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek se daje samo otrokom, starim od 5 do 11 let.

#### Pediatrična populacija

Za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

#### Način uporabe

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje je treba dati intramuskularno (glejte poglavje 6.6). Ne redčite pred uporabo.

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.

#### Enoodmerne vial

Enoodmerne vial cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vsebujejo 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.

- Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

#### Večodmerne vial

Večodmerne vial cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene vial 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 vial. 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 zavržite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

### **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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

### 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, sočasne in mineje 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 Original/Omicron BA.4-5 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

### Trajanje zaščite

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

### Omejitve učinkovitosti cepljenja

Kot pri vseh cepivih cepljenje s cepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 morda ne štiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z drugimi cepivi niso proučevali.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med nosečnostjo še niso na voljo.

Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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). Na podlagi razpoložljivih podatkov pri drugih različicah cepiva se cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lahko uporablja med nosečnostjo.

##### Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med dojenjem še niso na voljo.

Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 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

O varnosti cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za cepivo Comirnaty in cepiva, prilagojena različici omikron.

##### Cepivo Comirnaty

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

V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 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, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 30 %), rdečina in oteklina na mestu injiciranja ( $\geq$  20 %), mialgija, mrzlica in driska (> 10 %).

*Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku*

V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 401 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5 do 9 mesecev) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 22. marca 2022 (mediani čas spremljanja 1,3 meseca).

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 70 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 30 %), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina (> 10%).

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

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq$  4 mesece po drugem odmerku.

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  $\mu$ g 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  $\geq$  4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebo) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 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 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq$  6 mesecev po poživitvenem

odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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 (5081 preskušancev) ali placeba (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanem slepem obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq$  4 mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). 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.

#### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

*Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*

V podskupini študije 6 (faza 3) je 113 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5  $\mu$ g) 2,6 do 8,5 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,6 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %) in mialgija (> 10 %).

*Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četrti odmerek)*

V podskupini iz študije 5 (faza 2/3) je 107 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 313 preskušancev, starih od 18 do 55 let, in 306 preskušancev, starih > 56 let in več, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov) 5,4 do 16,9 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,5 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po treh odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 12 let in več, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 20 %), mrzlica (> 10 %) in bolečine v sklepih (> 10 %).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1. Neželeni učinki cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.1 iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>c</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>i</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; oteklina na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja <sup>h</sup>
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>g</sup>

- Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po pozitivnem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).
- Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
- V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizni obraza poročali pri štirih preskušancih v skupini, ki je prejela mRNC 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 paralizni 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.



- i. Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Miokarditis in perikarditis

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

#### 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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

##### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po pozitivnem odmerku

(četrtem odmerku)

V analizi podskupine iz študije 6 so 103 preskušanci, stari od 5 do 11 let, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati vključujejo podatke o imunogenosti iz podskupine preskušancev, starih od 5 do 11 let iz študije 3, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty. Pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli četrti odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty, je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 57,3 % oz. 58,4 %.

Imunski odziv en mesec po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je na splošno povzročil podobne nevtralizacijske titre, specifične za sev omikron BA.4/BA.5, v primerjavi s titri v primerjalni skupini, ki je prejela tri odmerke cepiva Comirnaty. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je prav tako izzvalo podobne titre, specifične za referenčni sev, v primerjavi s titri v primerjalni skupini.

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 2.

**Preglednica 2. Študija 6 – Razmerje geometrijskih sredin in geometrijski srednji titri – preskušanci z dokazom o okužbi ali brez njega – 5 do 11 let starosti – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Skupina cepiva (kot dodeljeno/randomizirano)				
		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. odmerek in 1 mesec po 4. odmerku		Študija 3 Comirnaty 10 µg 3. odmerek in 1 mesec po 3. odmerku		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenčni sev - NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

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); LS = najmanjši kvadrat (least square); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določenih časovnih točkah vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sopsremenljivkama.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

*Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva (četrti odmerek)*  
V analizi podskupine iz študije 5 je 105 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 297 preskušancev, starih od 18 do 55 let in 286 preskušancev, starih 56 let in več, ki so predhodno prejeli primarno serijo z

2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Pri preskušancih, starih od 12 do 17 let, od 18 do 55 let in 56 let in več, je bilo ob izhodišču za SARS-CoV-2 pozitivnih 75,2 %, 71,7 % oz. 61,5 %.

Analize titrov 50 % nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti sevu omikron BA.4-5 in proti referenčnemu sevu med preskušanci, starimi 56 let in več, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v študiji 5, v primerjavi s podskupino preskušancev iz študije 4, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty, so pokazale superiornost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v primerjavi s cepivom Comirnaty na podlagi razmerja geometričnih sredin (GMR, geometric mean ratio) in neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva glede na odziv proti sevu omikron BA.4-5 ter neinferiornost imunskega odziva proti referenčnemu sevu na podlagi GMR (preglednica 3).

Analize NT50 proti sevu omikron BA.4/BA.5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, ki so v študiji 5 prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so pokazale neinferiornost odziva proti sevu omikron BA.4-5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, tako za GMR kot za razliko v stopnjah seroodziva (preglednica 3).

V študiji so ocenjevali tudi raven NT50 proti sevu omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 in referenčnim sevom pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju pri preskušancih, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) (preglednica 4).

**Preglednica 3. GMT (NT50) za SARS-CoV-2 in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom v 1. mesecu po seriji cepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz študije 5 in Comirnaty iz podskupine študije 4 – preskušanci z dokazi o okužbi s SARS-CoV-2 in brez njih – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

GMT (NT50) za SARS-CoV-2 v 1. mesecu po seriji cepljenja								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Študija 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Starost ≥ 56 let Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45; 3,44) <sup>f</sup>
Referenčni sev–NT50 (titer) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) <sup>g</sup>
Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom v 1. mesecu po cepljenju								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5			Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja ≥ 56 let starosti	

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let $\geq$ 56 let	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>j</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>l</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>l</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3;03 (-9,68; 3,63) <sup>m</sup>	26,77 (19,59; 33,95) <sup>n</sup>

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).

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot  $\geq 4$ -kratno povečanje glede na izhodiščno vrednost. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju  $\geq 4$ -kratnik LLOQ šteje za seroodziv.

- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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 eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela s pogoji izhodiščnega nevtralizacijskega titra (log-lestevica) in skupine cepiva ali starostne skupine.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).
- Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
- Superiornost je ugotovljena, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za GMR večja od 1.
- Neinferiornost je ugotovljena, če meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena  $GMR \geq 0,8$ .
- N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračun odstotka.
- n = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
- Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper–Pearsonove metode.
- Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
- 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificirana glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču ( $<$  mediana,  $\geq$  mediana) za razliko v deležih. Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
- Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -10$  %.
- Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -5$  %.

**Preglednica 4. Geometrijski srednji titri – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podskupina študije 5 – pred pozitivnim odmerkom in 1 mesec po njem (četrti odmerek) – preskušanci, stari 12 let in več – z dokazi okužbe ali brez nje – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Starost od 12 do vključno 17 let		Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron).

#### Cepivo Comirnaty

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 imunskve 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 prvotno odobrenega 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 5.

**Preglednica 5. 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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.

a. N = število preskušancev v specifični skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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.

- d.  $n_2$  = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- e. 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 6.

**Preglednica 6. 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**

<b>Podskupina</b>	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 20 998 primeri n<sup>1</sup><sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21 096 primeri n<sup>1</sup><sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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.

- a. N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- b.  $n_1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- d.  $n_2$  = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- e. Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.
- f. 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 7), 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 7. 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**

	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % na sobnem zraku na morskem 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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*

Študija 3 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 za oceno 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.

Prvotni 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 8. 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 8. 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**

<b>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*</b>			
	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 1305 Primeri n<sup>1</sup><sup>b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 663 Primeri n<sup>1</sup><sup>b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2</sup><sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)</b>
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	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 specificirani skupini.
- n<sup>1</sup> = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- n<sup>2</sup> = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

Vnaprej opredeljena analiza učinkovitosti na podlagi hipoteze je bila izvedena z dodatnimi potrjenimi primeri COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebo nadzorovanim spremljanjem, kar v populaciji za oceno učinkovitosti predstavlja do 6 mesecev po 2. odmerku.

V analizi učinkovitosti v študiji 3 pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi, je bilo 10 primerov pri 2703 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1348 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 88,2 % (95-% interval zaupanja 76,2; 94,7) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica delta. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 12 primerov pri 3018 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1511 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 85,7 % (95-% interval zaupanja 72,4; 93,2).

V študiji 3 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 študije 3, primerjali s preskušanci, stari od 16 do 25 let v 2./3. fazi študije 2, 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 9.

**Preglednica 9. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – 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 <sup>a</sup> = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N <sup>a</sup> = 253		
	Časovna točka <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % IZ <sup>d</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>e</sup> (D/N)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	Razlika % <sup>i</sup> (95-% IZ <sup>j</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>k</sup> (D/N)
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>f</sup></b>	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  $\geq 4$ -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 razredčitev 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 %.

*Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj od. 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku*  
 Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti. Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnemu sevu SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 10.

**Preglednica 10. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Test	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>		1 mesec po poživitvenem odmerku/ 1 mesec po 2. odmerku  GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
	1 mesec po poživitvenem odmerku (n <sup>b</sup> = 67)  GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po 2. odmerku (n <sup>b</sup> = 96)  GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

### 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).

### **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

18 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  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### *Enoodmerne viala*

Cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih 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 2 urah, posamezne viala pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

#### *Večodmerne viala*

Cepivo v pakiranju po 10 večodmernih 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, posamezne viala 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 °C do 8 °C znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti.

- Pri premiku cepiva v hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °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 °C do 8 °C, je treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 8 °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 °C do 30 °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 °C do 2 °C, znotraj 10-tedenskega obdobja shranjevanja pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Podatki o stabilnosti kažejo, da je mogoče vialo shraniti za do 24 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C, vključno z do 12 ur po prvem prebodenju.

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

### Odprta viala

Dokazani sta bili 12-urna kemična in fizikalna stabilnost med uporabo pri temperaturi od 2 °C do 30 °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 °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 prvem odprtju cepiva glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Disperzija cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

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

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.

Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje** (otroci, stari od 5 do 11 let).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viala: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večoodmerne viala: pakiranje z 10 večoodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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 bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večoodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viala
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
  - Večoodmerne viala
    - Ena večoodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za otroke, stare od 5 do 11 let.

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.

- 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**

Enoodmerne vial

EU/1/20/1528/015

Večodmerne vial

EU/1/20/1528/016

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. december 2020  
Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2022

## **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 Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje  
mRNK cepivo proti COVID-19

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena viala (0,4 ml) po redčenju vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 1,5 mikrograma tozinamerana in 1,5 mikrograma famtozinamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, 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 (Original). Famtozinameran 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 (Omicron BA.4-5).

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 Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2, pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do 4 leta.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, brez zaključene primarne serije cepljenja proti COVID-19 ali predhodne okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/odmerek se daje intramuskularno po razredčitvi kot primarna serija 3 odmerkov (vsak po 0,2 ml). Drugi odmerek je priporočljivo dati 3 tedne po prvem odmerku, nato sledi tretji odmerek, dan vsaj 8 tednov po drugem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če otrok med odmerki primarne serije dopolni 5 let, mora serijo zaključiti z enakim odmerkom 3 mikrogrami ali 1,5/1,5 mikrograma.

*Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 let, z zaključeno primarno serijo cepljenja proti COVID-19 ali predhodno okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi*

Za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 let, se cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma/odmerek) daje intramuskularno po razredčitvi v enkratnem odmerku 0,2 ml.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

*Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari od 6 mesecev do 4 leta*

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

#### Zamenljivost

Primarna serija lahko vključuje cepivo Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ali Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ali kombinacijo), vendar ne sme preseči skupnega števila odmerkov, zahtevanih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko da samo enkrat.

Medsebojna zamenljivost cepiva Comirnaty s cepivi proti COVID-19 drugih proizvajalcev ni bila dokazana.

#### Pediatrična populacija

Za otroke, stare od 5 do 11 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

#### Način uporabe

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma/odmerek) koncentrat za disperzijo za injiciranje je treba dati intramuskularno po redčenju (glejte poglavje 6.6).

Po redčenju vsebujejo viala cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 10 odmerkov po 0,2 ml cepiva. 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 10 odmerkov iz ene viala. 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.

Pri dojenčkih, starih od 6 do manj kot 12 mesecev, je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni del stegna. Pri posameznikih, starih 1 leto in več, je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni del stegna ali deltoidna mišica.

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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

##### 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 Original/Omicron BA.4-5 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

#### 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 Original/Omicron BA.4-5 morda ne štiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

### **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**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1.5/1,5 mikrograma)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje ni namenjeno posameznikom, starejšim od 5 let.

Za podrobnosti za uporabo pri posameznikih, starejših od 5 let, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za te formulacije.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

O varnosti odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za cepivo Comirnaty in cepiva, prilagojena različici omikron.

#### Cepivo Comirnaty

##### Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih

V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 1776 dojenčkov (1178 s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty 3 µg in 598 s placebom), starih od 6 do 23 mesecev. Na podlagi podatkov v obdobju slepega in s placebom nadzorovanega spremljanja do presečnega datuma 29. aprila 2022 so 570 dojenčkov, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 3 odmerke primarne serije (386 s cepivom Comirnaty 3 µg in 184 s placebom), spremljali mediano 1,3 meseca po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri dojenčkih, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli katerikoli odmerek primarne serije, so bili razdražljivost (> 60 %), zaspanost (> 40 %), zmanjšanje apetita (> 30 %), občutljivost na mestu injiciranja (> 20 %), rdečina na mestu injiciranja in zvišana telesna temperatura (> 10 %).

##### Otroci, stari od 2 do 4 let – po 3 odmerkih

V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 2750 otrok (1835 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 915 otrok s placebom), starih od 2 do 4 let. Na podlagi podatkov v obdobju slepega in s placebom nadzorovanega spremljanja do presečnega datuma 29. aprila 2022 so 886 otrok, starih od 2 do 4 let, ki so prejeli 3 odmerke primarne serije (606 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 280 otrok s placebom), spremljali mediano 1,4 meseca po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 2 do 4 let, ki so prejeli katerikoli odmerek primarne

serije, so bili bolečina na mestu injiciranja in utrujenost (> 40 %), rdečina na mestu injiciranja in zvišana telesna temperatura (> 10 %).

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

V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih vsaj  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 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, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 30 %), rdečina in oteklina na mestu injiciranja ( $\geq 20$  %), mialgija, mrzlica in driska (> 10 %).

#### Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po pozitivnem odmerku

V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 401 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo pozitivni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5 do 9 mesecev) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 22. marca 2022 (mediani čas spremljanja 1,3 meseca).

Splošni varnostni profil pozitivnega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 70 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 30 %), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina (> 10%).

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

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku.

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. placebom). 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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 (5081 preskušancev) ali placebo (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanem slepem obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). 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.

#### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

##### *Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po poživitvenem odmerku (četrti odmerku)*

V podskupini iz študije 6 (faza 3), je 39 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so dokončali serijo 3 odmerkov cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni odmerek (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5  $\mu\text{g}$ ) 2,1 do 8,6 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja najmanj 1,7 mesecev.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev, so bili razdražljivost ( $> 20\%$ ), zmanjšan apetit ( $> 10\%$ ) in omotičnost ( $> 10\%$ ).

##### *Otroci, stari od 2 do 4 let – po poživitvenem odmerku (četrti odmerku)*

V podskupini iz študije 6 (faza 3), je 124 preskušancev, starih od 2 do 4 let, ki so dokončali serijo 3 odmerkov cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni odmerek (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5  $\mu\text{g}$ ) 2,2 do 8,6 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so imeli

mediani čas spremljanja najmanj 1,8 mesecev.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 2 do 4 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 30 %) in utrujenost (> 10 %).

*Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*  
V podskupini študije 6 (faza 3) je 113 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,6 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %) in mialgija (> 10 %).

*Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četrti odmerek)*

V podskupini iz študije 5 (faza 2/3) je 107 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 313 preskušancev, starih od 18 do 55 let, in 306 preskušancev, starih > 56 let in več, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov) 5,4 do 16,9 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,5 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po treh odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 12 let in več, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 20 %), mrzlica (> 10 %) in bolečine v sklepih (> 10 %).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva na trg pri posameznikih, starih 6 mesecev 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1. Neželeni učinki cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty na trg pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaji <sup>i</sup> , pruritus, urtikarija, angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit <sup>j</sup>
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti	razdražljivost <sup>k</sup>
	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol; zaspanost <sup>k</sup>

	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>l</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; občutljivost na mestu injiciranja <sup>k</sup> ; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; otekline na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja <sup>h</sup>
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>e</sup>

- Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po pozitivnem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).
- Kategorija pogostnosti za 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 (preskušanec 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 preskušancih, starih od 6 mesecev do 11 let.
- Kategorija pogostnosti za izpuščaj je bila pogosti pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
- Kategorija pogostnosti za zmanjšan apetit je bila zelo pogosti pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
- Razdražljivost, občutljivost na mestu injiciranja in zaspanost se pojavljajo pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
- Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Miokarditis in perikarditis*

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.



## 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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

##### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

*Imunogenost pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do 4 leta – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*

V analizi podskupine iz študije 6 je 60 preskušancev, starih od 6 mesecev do 4 leta, ki so predhodno prejeli primarno serijo s 3 odmerki cepiva Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg). Rezultati vključujejo podatke o imunogenosti iz podskupine preskušancev iz primerjalne skupine, starih od 6 mesecev do 4 leta v študiji 3, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo.

Imunski odziv en mesec po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) je na splošno povzročil podobne nevtralizacijske titre (neodvisno od izhodiščnega statusa SARS-CoV-2), specifične za različico omikron BA.4/BA.5, v primerjavi s titri v primerjalni skupini, ki je prejela tri odmerke cepiva Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) je prav tako izzvalo podobne titre, specifične za referenčni sev, v primerjavi s titri v primerjalni skupini.

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 4 leta, so predstavljeni v preglednici 2.

**Preglednica 2. Geometrijski srednji titri – podskupina študije 6 – preskušanci z dokazi okužbe ali brez nje – starost 6 mesecev do vključno 4 leta – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Starostna skupina	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Skupina cepiva (kot dodeljeno/randomizirano)			
			Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 1,5/1,5 µg 4. odmerek in 1 mesec po 4. odmerku		Študija 3 Comirnaty 3 µg 3. odmerek in 1 mesec po 3. odmerku	
			n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	od 6 mesecev do vključno 4 leta	Pred cepljenjem	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 mesec	58	1695,2 (1151,8; 2494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referenčni sev - NT50 (titer) <sup>d</sup>	od 6 mesecev do vključno 4 leta	Pred cepljenjem	57	2678,1 (1913,0; 3749,2)	53	776,8 (536,4; 1125,0)
		1 mesec	58	9733,0 (7708,2; 12289,6)	53	9057,3 (7223,4; 11 356,8)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

*Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*

V analizi podskupine iz študije 6 so 103 preskušanci, starimi od 5 do 11 let, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati vključujejo podatke o imunogenosti iz podskupine preskušancev, starih od 5 do 11 let iz študije 3, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty. Pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli četrti odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, in preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty, je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 57,3 % oz. 58,4 %.

Imunski odziv en mesec po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je na splošno povzročil podobne nevtralizacijske titre, specifične za različico omikron BA.4/BA.5, v primerjavi s titri v primerjalni skupini, ki je prejela tri odmerke cepiva Comirnaty. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je prav tako izzvalo podobne titre, specifične za referenčni sev, v primerjavi s titri v primerjalni skupini.

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 3.

**Preglednica 3. Študija 6 – Razmerje geometrijskih sredin in geometrijski srednji titri – preskušanci z dokazom o okužbi ali brez njega – 5 do 11 let starosti – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Skupina cepiva (kot dodeljeno/randomizirano)				
		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. odmerek in 1 mesec po 4. odmerku		Študija 3 Comirnaty 10 µg 3. odmerek in 1 mesec po 3. odmerku		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Oмикрон BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenčni sev – NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

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); LS = najmanjši kvadrat (least square); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sopsremenljivkama.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

*Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva (četrti odmerek)*

V analizi podskupine iz študije 5 je 105 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 297 preskušancev, starih od 18 do 55 let in 286 preskušancev, starih 56 let in več, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Pri preskušancih, starih od 12 do 17 let, od 18 do 55 let in 56 let in več, je bilo ob izhodišču za SARS-CoV-2 pozitivnih 75,2 %, 71,7 % oz. 61,5 %.

Analize titrov 50 % nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti sevu omikron BA.4-5 in proti referenčnemu sevu med preskušanci, starimi 56 let in več, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v študiji 5, v primerjavi s podskupino preskušancev iz študije 4, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty, so pokazale superiornost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v primerjavi s cepivom Comirnaty na podlagi razmerja geometričnih sredin (GMR, geometric mean ratio) in neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva glede na odziv proti sevu omikron BA.4-5 ter neinferiornost imunskega odziva proti referenčnemu sevu na podlagi GMR (preglednica 4).

Analize NT50 proti sevu omikron BA.4/BA.5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, ki so v študiji 5 prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so pokazale noninferiornost odziva proti sevu omikron BA.4-5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, tako za GMR kot za razliko v stopnjah seroodziva (preglednica 4).

V študiji so ocenjevali tudi raven NT50 proti sevu omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 in referenčnim sevom pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju pri preskušancih, ki so prejeli pozitivni (četrti odmerek) (preglednica 5).

**Preglednica 4. GMT (NT50) za SARS-CoV-2 in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom 1 mesec po seriji cepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz študije 5 in Comirnaty iz podskupine študije 4 – preskušanci z dokazi o okužbi s SARS-CoV-2 in brez njih – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

GMT (NT50) za SARS-CoV-2 1 mesec po seriji cepljenja								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Študija 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Starost ≥ 56 let Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45; 3,44) <sup>f</sup>
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) <sup>g</sup>
Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom v 1. mesecu po cepljenju								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja ≥ 56 let starosti
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>i</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>i</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>i</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3;03 (-9,68; 3,63) <sup>m</sup>	26,77 (19,59; 33,95) <sup>n</sup>

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).

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot ≥ 4-kratno povečanje glede na izhodiščno vrednost. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4-kratnik LLOQ šteje za seroodziv.

- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi

- analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela s pogoji izhodiščnega nevtralizacijskega titra (log-lestnica) in skupine cepiva ali starostne skupine.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva Omicron B.1.1.529).
  - Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
  - Superiornost je ugotovljena, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za GMR večja od 1.
  - Neinferiornost je ugotovljena, če meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena  $GMR \geq 0,8$ .
  - $N$  = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračun odstotka.
  - $n$  = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
  - Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper–Pearsonove metode.
  - Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
  - 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificirana glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču ( $<$  mediana,  $\geq$  mediana) za razliko v deležih. Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
  - Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -10$  %.
  - Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -5$  %.

**Preglednica 5. Geometrijski srednji titri – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podskupina študije 5 – pred pozitivnim odmerkom in 1 mesec po njem (četrti odmerek) – preskušanci, stari 12 let in več – z dokazi okužbe ali brez nje – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Starost od 12 do vključno 17 let		Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več	
		$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva Omicron).

Cepivo Comirnaty

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 prvotno odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19 ali placebo. 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 placebo), 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebo.

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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 6.

#### **Preglednica 6. 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1	14	92,9

	0,406 (3074)	0,406 (3095)	(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 1000 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 7.

**Preglednica 7. 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 <sup>a</sup> = 20 998 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Placebo N <sup>a</sup> = 21 096 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ) <sup>e</sup>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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.
- a. N = število preskušancev v specifični skupini.
- b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- e. Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.
- f. 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 8), 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 mRNK cepivom proti COVID-19 kot pri placebu.

**Preglednica 8. 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 <sup>a</sup> čas spremljanja (n2 <sup>b</sup> )	Placebo primeri n1 <sup>a</sup> čas spremljanja (n2 <sup>b</sup> )	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ) <sup>c</sup>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>e</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>e</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % na sobnem zraku na morski 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.  $n_1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- b.  $n_2$  = 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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

Študija 3 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.

Prvotni 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 9. 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 9. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku: brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 2. odmerku – 2./3. faza – otroci, stari od 5 do 11 let v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost**

<b>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*</b>			
	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 1305 primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 663 primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)</b>
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	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. dnem po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- n<sup>1</sup> = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- n<sup>2</sup> = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

Vnaprej opredeljena analiza učinkovitosti na podlagi hipoteze je bila izvedena 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 analizi učinkovitosti v študiji 3 pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi, je bilo 10 primerov pri 2703 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1348 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 88,2 % (95-% interval zaupanja 76,2; 94,7) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica delta. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 12 primerov pri 3018 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1511 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 85,7 % (95-% interval zaupanja 72,4; 93,2).

V študiji 3 so z analizo 50-odstotnih nevtralizirajočih titrov SARS-CoV-2 (NT50) 1 mesec po 2. odmerku v naključno izbrani podskupini preskušancev pokazali učinkovitost z imunsko premostitvijo imunskih odzivov, kjer so otroke, stare od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) v 2./3. fazi študije 3, primerjali s preskušanci, starimi od 16 do 25 let v 2./3. fazi študije 2, 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 tistim 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 10.

**Preglednica 10. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – 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 <sup>a</sup> = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N <sup>a</sup> = 253		
	Časovna točka <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % IZ <sup>d</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>e</sup> (D/N)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	Razlika % <sup>i</sup> (95-% IZ <sup>i</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>k</sup> (D/N)
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>f</sup></b>	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 odvzema vzorca krvi 1 mesec 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  $\geq 4$ -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.

a. 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
  - 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  $\text{GMR} \geq 0,8$ .
  - 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 razredčitev 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 %.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku

Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti. Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnem sevu SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 11.

**Preglednica 11. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Test	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>		
	1 mesec po poživitvenem odmerku ( $n^b = 67$ )	1 mesec po 2. odmerku ( $n^b = 96$ )	1 mesec po poživitvenem odmerku/ 1 mesec po 2. odmerku
	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>e</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>e</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

Učinkovitost in imunogenost primarne serije s 3 odmerki pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do 4 leta

Analiza učinkovitosti študije 3 je bila izvedena v združeni populaciji udeležencev, starih od 6 mesecev do 4 leta, na podlagi primerov, potrjenih med 873 preskušanci v skupini z mRNK cepivom

proti COVID-19 in 381 preskušanci v skupini s placebom (randomizacijsko razmerje 2 : 1), ki so prejeli vse 3 odmerke preučevanega cepiva v obdobju slepega spremljanja, ko je bila različica omikron virusa SARS-CoV-2 (BA.2) prevladujoča različica v obtoku (presečni datum zbiranja podatkov je 17. junij 2022).

Rezultati učinkovitosti cepiva po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 4 let, so predstavljeni v preglednici 12.

**Preglednica 12. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku – slepo obdobje spremljanja – preskušanci brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 3. odmerku – 2./3. faza – 6 mesecev do 4 leta starosti v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (po 3 odmerkih)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku pri preskušancih brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 3 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 873 primerov n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 381 primerov n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ<sup>e</sup>)</b>
6 mesecev do konca 4 let <sup>e</sup>	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 leti do konca 4 let	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 mesecev do konca 23 mesecev	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Okrajšave: NAAT = test amplifikacije nukleinske kisline (nucleic acid amplification test); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.); UC = učinkovitost cepiva.

\* Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (pred 7. dnem po 3. odmerku) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob obisku za 1. odmerek, 1 mesec po obisku za 2. odmerek (če je podatek na voljo) in obisku za 3. odmerek (če je podatek na voljo), in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek, in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 3. odmerku), in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- n<sup>1</sup> = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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 3. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- n<sup>2</sup> = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson za UC je izpeljan na podlagi metode Clopper in Pearson, prilagojen za čas spremljanja.

Učinkovitost cepiva pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje je bila podobna kot pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2.

Merila za hudo obliko COVID-19 (opisana v protokolu, ki temelji na definiciji FDA in je prilagojena za otroke) so bila izpolnjena v 12 primerih (8 pri mRNK cepivu proti COVID-19 in 4 pri placebu) med preskušanci, starimi od 6 mesecev do 4 let. Med preskušanci, starimi od 6 mesecev do 23 mesecev, so bila merila COVID-19 za hude oblike bolezni izpolnjena v 3 primerih (2 pri mRNK cepivu proti COVID-19 in 1 pri placebu).

Analize imunogenosti so bile opravljene v podskupini 82 preskušancev študije 3, starih od 6 do 23 mesecev, in 143 preskušancev študije 3, starih od 2 do 4 let, brez dokazov okužbe do 1 meseca po 3. odmerku na podlagi presečnega datuma zbiranja podatkov 29. aprila 2022.

50-% titre nevtralizirajočih protiteles (NT50) za SARS-CoV-2 so primerjali med podskupino imunogenosti preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 let iz študije 3, 2./3. faze, 1 mesec po primarni seriji s 3 odmerki, in naključno izbrano podskupino preskušancev iz študije 2, 2./3. faze, starih od 16 do 25 let, 1 mesec po osnovni seriji z 2 odmerkoma, z uporabo mikronevtralizacijskega testa proti referenčnemu sevu (USA\_WA1/2020).

Primarne analize imunske premostitve so primerjale geometrijsko sredino titrov (z uporabo geometrijskega srednjega razmerja [GMR]) in seroodziv (opredeljeno kot doseganje vsaj 4-kratnega zvišanja NT50 SARS-CoV-2 glede na stanje pred 1. odmerkom) v populaciji preskušancev brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost, do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 let, ter do 1 meseca po 2. odmerku pri preskušancih, starih od 16 do 25 let. Predhodno določena merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za razliko v seroodzivu za obe starostni skupini (preglednica 13).

**Preglednica 13. GMT (NT50) SARS-CoV-2 in odstotna razlika preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju – podskupina za imunsko premostitev - preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 let (študija 3) 1 mesec po 3. odmerku in preskušanci, stari od 16 do 25 let (študija 2) 1 mesec po 2. odmerku – brez dokazov o okužbi s SARS CoV-2 – populacija imunogenosti, ki jo je mogoče oceniti**

<b>GMT (NT50) SARS-CoV-2 pri 1. mesecu po seriji cepljenja</b>							
Analiza nevtralizacije SARS-CoV-2 - NT50 (titer) <sup>e</sup>							
Starost	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> ) (1 mesec po 3. odmerku)	Starost	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> ) (1 mesec po 2. odmerku)	Starost	GMR <sup>c,d</sup> (95-% IZ)
2 do 4 leta	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16 do 25 let starosti	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2 do 4 leta/16 do 25 let starosti	1,30 (1,13; 1,50)
6 do 23 mesecev	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16 do 25 let starosti	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6 do 23 mesece/ 16 do 25 let starosti	1,19 (1,00; 1,42)
<b>Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju</b>							
Analiza nevtralizacije SARS-CoV-2 - NT50 (titer) <sup>e</sup>							
Starost	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (95-% IZ <sup>g</sup> ) (1 mesec po 3. odmerku)	Starost	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (95-% IZ <sup>g</sup> ) (1 mesec po 2. odmerku)	Starost	Razlika v stopnjah seroodziva % <sup>h</sup> (95% IZ) <sup>i,j</sup>
2 do 4 leta	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 do 25 let starosti	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 do 4 leta/16 do 25 let starosti	1,2 (1,5; 4,2)
6 do 23 mesecev	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 do 25 let starosti	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 do 23 mesece/ 16 do 25 let starosti	1,2 (3,4; 4,2)

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); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; 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 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu vzorca krvi)] predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 [(tj.

negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. odmerku, 3. odmerku (študija 3) in 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3), virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek (študija 3), in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1 meseca po 2. odmerku (študija 2) ali do 1 meseca po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu krvi]] in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo. Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseženo  $\geq 4$ -kratno povečanje od izhodišča (pred 1. odmerkom). Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju  $\geq 4 \times$  LLOQ šteje za seroodziv.

- a.  $N$  = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifično analizo pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za GMT ter število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifično analizo tako pri izhodišču kot pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za stopnje serološkega odziva.
- 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  $0,5 \times$  LLOQ.
- c. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
- d. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi GMR, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena  $GMR \geq 0,8$ .
- e. 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.
- f.  $n$  = število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja.
- g. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
- h. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let).
- i. 2-stranski IZ, ki temelji na metodi Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izraženo v odstotkih.
- j. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi stopnje seroodziva, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razliko deležev večja od -10,0 %, pod pogojem, da so bila izpolnjena merila za imunske premostitve na podlagi GMR.

### 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).

### **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, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

#### Zamrznjena viala

2 leti, 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 2 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 2-letnega 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  $9\text{ mg/ml}$  ( $0,9\%$ ) 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 mikrobnou 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**

$0,4\text{ ml}$  koncentrata za disperzijo v  $2\text{-ml}$  prozorni večodmerni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in rjavo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom. Ena viala vsebuje 10 odmerkov, glejte poglavje 6.6.

Velikosti pakiranja: 10 vial.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **rjavo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta).
- Če je na nalepki vialo drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pakiranje z 10 vialami se odtali v 2 urah. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko **shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$** ; 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.

### Redčenje

- 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.
- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z **2,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje** z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.
- Preden iglo odstranite iz vialo, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 2,2 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene vialo je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- Po redčenju vsebuje viala 2,6 ml, iz česar je mogoče izvleči 10 odmerkov po 0,2 ml.
- Zamašek vialo z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta.
- 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 desetih odmerkov iz ene vialo.
- 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 zavrzite.
- Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od redčenja.

### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/1/20/1528/017

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. december 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2022

**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 Omicron XBB.1.5 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje  
mRNK cepivo proti COVID-19

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

Ena večodmerna 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 rakstozinamerana, mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdeleno v lipidne nanodelce).

Rakstozinameran 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 (Omicron XBB.1.5).

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 Omicron XBB.1.5 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča 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 Omicron XBB.1.5 30 mikrogramov/odmerek se daje intramuskularno kot enkratni odmerek 0,3 ml za posameznike, stare 12 let in več, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

#### Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 12 let ali več

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare do 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

#### Starejša populacija

Odmerka pri starejših posameznikih ( $\geq 65$  let) ni treba prilagajati.

#### Način uporabe

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je treba dati intramuskularno (glejte poglavje 6.6). Ne redčite pred uporabo.

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.

#### Enoodmerne vial

Enoodmerne vial cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 vsebujejo 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.

- Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

#### Večoodmerne vial

Večoodmerne vial cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene vial 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 vial. 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 zavržite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

### **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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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 palpitanje.

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

### 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, palpitanje, zvišanje srčnega utripa, spremembe krvnega tlaka, parestezija, hipestezija in znojenje). Reakcije, povezane s stresom, sočasne in mineje 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 Omicron XBB.1.5 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

### 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 Omicron XBB.1.5 morda ne štiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 z drugimi cepivi niso proučevali.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med nosečnostjo še niso na voljo.

Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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). Na podlagi podatkov, ki so na voljo za druge različice, se cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 lahko uporablja med nosečnostjo.

##### Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med dojenjem še niso na voljo.

Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 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

O varnosti cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za predhodna cepiva Comirnaty.

##### Comirnaty 30 mikrogramov

##### *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 prvotno odobrenega 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  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebo) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 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 %), artralgijska (> 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 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku cepiva Comirnaty.

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 %), artralgijska in pireksija (> 20 %).

#### *Preskušanci, stari 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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 (5081 preskušancev) ali placebo (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanem slepem obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

#### *Preskušanci, stari 12 let in več – po naslednjih poživitvenih odmerkih*

O varnosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 12 let in več, sklepajo iz podatkov o varnosti iz študij poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 18 let in več.

Podskupina 325 odraslih, starih od 18 do  $\leq 55$  let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, je prejela



poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty 90 do 180 dni po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty, so imeli mediani čas spremljanja 1,4 meseca do presečnega datuma zbiranja podatkov 11. marca 2022. Najpogostejši neželeni učinki pri teh preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 70 %), utrujenost (> 60 %), glavobol (> 40 %), mialgija in mrzlica (> 20 %) ter artralgijska (> 10 %).

V podskupini preskušancev iz študije 4 (3. faza) je 305 odraslih, starih > 55 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty 5 do 12 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,7 meseca do presečnega datuma zbiranja podatkov 16. maja 2022. Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po poživitvenem (tretjem) odmerku cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih > 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %), mialgija in mrzlica (> 10 %).

#### 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).

#### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

*Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četrti odmerek)*

V podskupini iz študije 5 (faza 2/3) je 107 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 313 preskušancev, starih od 18 do 55 let, in 306 preskušancev, starih > 56 let in več, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov) 5,4 do 16,9 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,7 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po treh odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 12 let in več, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 20 %), mrzlica (> 10 %) in bolečine v sklepih (> 10 %).

#### Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij in izkušenj cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $<1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 1. Neželeni učinki cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija

	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>h</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; oteklina na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>g</sup>

- Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po poživitvenem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).
- Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
- V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizirani 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 (preskušanelec ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizirani 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.
- Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Miokarditis in perikarditis*

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

### 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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

##### *Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron*

*Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po pozitivnem odmerku cepiva (četrti odmerek)*  
V analizi podskupine iz študije 5 je 105 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 297 preskušancev, starih od 18 do 55 let in 286 preskušancev, starih 56 let in več, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in pozitivni odmerek s cepivom Comirnaty, prejelo pozitivni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Pri preskušancih, starih od 12 do 17 let, od 18 do 55 let in 56 let in več, je bilo ob izhodišču za SARS-CoV-2 pozitivnih 75,2 %, 71,7 % oz. 61,5 %.

Analize titrov 50 % nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti sevu omikron BA.4-5 in proti referenčnemu sevu med preskušanci, starimi 56 let in več, ki so prejeli pozitivni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v študiji 5, v primerjavi s podskupino preskušancev iz študije 4, ki so prejeli pozitivni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty, so pokazale superiornost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v primerjavi s cepivom Comirnaty na podlagi razmerja geometričnih sredin (GMR, geometric mean ratio) in neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva glede na odziv proti sevu omikron BA.4-5 ter neinferiornost imunskega odziva proti referenčnemu sevu na podlagi GMR (preglednica 2).

Analize NT50 proti sevu omikron BA.4/BA.5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, ki so v študiji 5 prejeli pozitivni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so pokazale neinferiornost odziva proti sevu omikron BA.4-5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, tako za GMR kot za razliko v stopnjah seroodziva (preglednica 2).

V študiji so ocenjevali tudi raven NT50 proti sevu omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 in referenčnim sevom pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju pri preskušancih, ki so prejeli pozitivni (četrti odmerek) (preglednica 2).

**Preglednica 2. GMT (NT50) za SARS-CoV-2 in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom v 1. mesecu po seriji cepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz študije 5 in Comirnaty iz podskupine študije 4 – preskušanci z dokazi o okužbi s SARS-CoV-2 in brez njih – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

GMT (NT50) za SARS-CoV-2 v 1. mesecu po seriji cepljenja								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Študija 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Starost ≥ 56 let et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	28 2	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45; 3,44) <sup>f</sup>
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	28 9	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) <sup>g</sup>
Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom v 1. mesecu po cepljenju								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja ≥ 56 let starosti
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>j</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>l</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>l</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	27 3	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3;03 (-9,68; 3,63) <sup>m</sup>	26,77 (19,59; 33,95) <sup>n</sup>

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).

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot ≥ 4-kratno povečanje glede na izhodiščno vrednost. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4-kratnik LLOQ šteje za seroodziv.

a. n = število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.

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 × LLOQ.

- c. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela s pogoji izhodiščnega nevtralizacijskega titra (log-lestnica) in skupine cepiva ali starostne skupine.
- d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).
- e. Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
- f. Superiornost je ugotovljena, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za GMR večja od 1.
- g. Neinferiornost je ugotovljena, če meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena GMR  $\geq 0,8$ .
- h. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračun odstotka.
- i. n = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
- j. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper–Pearsonove metode.
- k. Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
- l. 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificirana glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču ( $<$  mediana,  $\geq$  mediana) za razliko v deležih. Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
- m. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -10\%$ .
- n. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -5\%$ .

**Preglednica 3. Geometrijski srednji titri – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podskupina študije 5 – pred požitvenim odmerkom in 1 mesec po njem (četrti odmerek) – preskušanci, stari 12 let in več – z dokazi okužbe ali brez nje – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Starost od 12 do vključno 17 let		Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5 154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- a. Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- c. 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.
- d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron).

Cepivo Comirnaty 30 µg

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 prvotno odobrenega mRNA 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 mRNA 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 mRNA 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 mRNA 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 4.

**Preglednica 4. 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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 1000 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 5.

**Preglednica 5. 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	mRNA cepivo proti COVID-19 N <sup>a</sup> = 20 998 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Placebo N <sup>a</sup> = 21 096 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ) <sup>e</sup>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6	98	94,1

	0,994 (3350)	0,966 (3379)	(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 specifični skupini.
  - n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
  - Skupni čas spremljanja pri 1000 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 multiplaciteto.
  - 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 6), 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 6. 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**

	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup></b> <b>čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup></b> <b>čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % 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.  $n_1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
  - b.  $n_2$  = 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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  $\geq 4$ -kratno povečanje NT50 od izhodišča (pred primarnimi serijami). Te analize so povzete v preglednici 7.

**Preglednica 7. 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 $\pm$**

	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)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)<sup>b</sup></b>	212 <sup>a</sup>	2466,0 <sup>b</sup> (2202,6; 2760,8)	755,7 <sup>b</sup> (663,1; 861,2)	3,26 <sup>c</sup> (2,76; 3,86)	D <sup>d</sup>
<b>Stopnja serološkega odziva (% za 50-% nevtralizirajoči titer)<sup>†</sup></b>	200 <sup>e</sup>	199 <sup>f</sup> 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	190 <sup>f</sup> 95,0 % (91,0 %; 97,6 %)	4,5 % <sup>g</sup> (1,0 %; 7,9 % <sup>h</sup> )	D <sup>i</sup>

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.

$\pm$  Vsi primerni preskušanci, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty, kot so bili prvotno randomizirani, so 2. odmerka prejeli znotraj vnaprej določenega časovnega okna (v 19 do 42 dneh po 1. odmerku), so prejeli poživitveni odmerki 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.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
  - GMR in 2-stranski 97,5-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo srednjih razlik logaritmov testov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
  - Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 97,5-% IZ za GMR  $> 0,67$  in točkovna ocena GMR  $\geq 0,80$ .
  - n = število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob izhodišču, 1 mesec po 2. odmerku in 1 mesec po pozitivnem odmerku znotraj vnaprej določenega časovnega okna. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
  - Število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
  - Razlika v deležih, izražena v odstotkih (1 mesec po pozitivnem odmerku – 1 mesec po 2. odmerku).
  - Prilagojeni 2-stranski IZ po Waldu za razliko v deležih, izražen v odstotkih.
  - 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 pozitivnem odmerku*  
 Vmesna analiza učinkovitosti študije 4, s placebom nadzorovane študije pozitivnega 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 pozitivnem cepljenju do presečnega datuma zbiranja podatkov 5. oktober 2021, kar predstavlja mediano 2,5 meseca spremljanja po pozitivnem odmerku. Pozitivni odmerek je bil uporabljen 5 do 13 mesecev (mediana 11 mesecev) po drugem odmerku. Ocenjena je bila učinkovitost pozitivnega 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 8. 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 pozitivnem cepljenju, so bili 7 primarnih primerov v skupini, ki je dobila cepivo Comirnaty, in 124 primarnih primerov v skupini, ki je dobila placebo.

**Preglednica 8. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po pozitivnem 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 pozitivnem odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N <sup>a</sup> = 4695 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Placebo N <sup>a</sup> = 4671 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Relativna učinkovitost cepiva <sup>e</sup> % (95-% IZ <sup>f</sup> )
Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po pozitivnem odmerku	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	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 pozitivnega 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 pozitivnem odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specificirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.

- c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- d.  $n_2$  = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- e. Relativna učinkovitost cepiva v skupini, ki je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (brez poživitvenega odmerka).
- f. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za relativno učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.

#### *Imunogenost poživitvenega odmerka po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19*

O učinkovitosti poživitvenega 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 µg (N = 51, povprečna starost  $54 \pm 17$ ), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost  $48 \pm 14$ ) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 µg (N = 50, povprečna starost  $50 \pm 18$ ) vsaj 12 tednov pred vključitvijo, ki v anamnezi niso imeli poročila o okužbi s SARS-CoV-2, prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty (30 µg). Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje GMR nevtralizacijskih titrov 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 cepiva družbe AstraZeneca. Po primarni seriji cepljenja s cepivom družbe AstraZeneca se je GMR spremembe nevtralizirajočega protitelesa NT50 psevdovirusa (nemutiranega tipa) s heterolognim poživitvenim odmerkom cepiva Comirnaty povečal za 21,6-krat ( $n = 95$ ).

#### *Imunogenost pri preskušancih, starih > 55 let – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty (30 µg)*

V vmesni analizi podskupine iz študije 4 (podštudija E) je 305 preskušancev, starih > 55 let, ki so zaključili serijo 3 odmerkov cepiva Comirnaty, prejelo cepivo Comirnaty (30 µg) kot poživitveni odmerek (četrti odmerek) 5 do 12 mesecev po prejemu 3. odmerka. Za podatke o podskupini za oceno imunogenosti glejte preglednico 7.

#### *Imunogenost pri preskušancih, starih od 18 do ≤ 55 let – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty (30 µg)*

V podštudiji D [podskupina iz študije 2 (3. faza) in študije 4 (3. faza)] je 325 preskušancev, starih od 18 do ≤ 55 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo cepivo Comirnaty (30 µg) kot poživitveni odmerek (četrti odmerek) 90 do 180 dni po prejemu 3. odmerka. Za podatke o podskupini za oceno imunogenosti glejte preglednico 9.

**Preglednica 9. Povzetek podatkov o imunogenosti, pridobljenih pri preskušancih v podštudiji D C4591031 (celotna razširjena skupina v kohorti 2) in podštudiji E (podskupina za oceno imunogenosti v razširjeni kohorti), ki so prejeli cepivo Comirnaty 30 µg kot poživitevni (četrti) odmerek – preskušanci brez dokazov o okužbi do 1 meseca po poživitevni odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

	Odmerek/ časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Podštudija D (starost od 18 do ≤ 55 let) Comirnaty 30 µg		Podštudija E (starost > 55 let) Comirnaty 30 µg	
		N <sup>b</sup>	GMT (95-% IZ <sup>d</sup> )	N <sup>b</sup>	GMT (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – omikron BA.1 – NT50 (titer)	1./pred cepljenjem	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1./1 mesec	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – referenčni sev – NT50 (titer)	1./pred cepljenjem	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1./1 mesec	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
<b>Stopnja serološkega odziva 1 mesec po 4. odmerku</b>		N <sup>c</sup>	n <sup>e</sup> (%) (95-% IZ <sup>f</sup> )	N <sup>c</sup>	n <sup>e</sup> (%) (95-% IZ <sup>f</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – omikron BA.1 – NT50 (titer)	1./1 mesec	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – referenčni sev – NT50 (titer)	1./1 mesec	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; 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).

Opomba: Mediani čas od 3. odmerka do 4. odmerka cepiva Comirnaty 30 µg je 4,0 meseca pri kohorti 2 iz podštudije D in 6,3 meseca pri razširjeni kohorti iz podštudije E.

Opomba: Celotna razširjena skupina v podštudiji D = kohorta 2 brez opozorilne skupine; podskupina za oceno imunogenosti v podštudiji E = iz razširjene kohorte je bil v posamezni skupini s cepivom izbran naključni vzorec 230 preskušancev.

Opomba: Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (do odvzema vzorca krvi 1 mesec po cepljenju v študiji) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob obisku za cepljenje v študiji in obisku 1 mesec po cepljenju v študiji, in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob obisku za cepljenje v študiji ter ob katerem koli nenačrtovanem obisku do odvzema krvi 1 mesec po cepljenju v študiji), in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

Opomba: Serološki odziv je opredeljen kot doseženo  $\geq 4$ -kratno povečanje od izhodišča (pred prejemom cepiva v študiji). Če je izmerjena izhodiščna vrednost pod LLOQ, se za serološki odziv šteje vrednost  $\geq 4 \times$  LLOQ, izmerjena po cepljenju.

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test tako ob časovni točki pred cepljenjem kot ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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.
- Število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.

## 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).

### **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)azanediil)bis(heksan-6,1-dii)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.

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Neodprta viala

##### Zamrznjena viala

18 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  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

##### *Enoodmerne viala*

Cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih 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 2 urah, posamezne viala pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

##### *Večodmerne viala*

Cepivo v pakiranju po 10 večodmernih 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, posamezne viala 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 18-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.

#### Odprta 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

Disperzija cepiva Comirnaty je na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

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

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.

Velikosti pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial ali 195 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je 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. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viale: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večodmerne viale: pakiranje z 10 večodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- 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 viale 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.

### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.



- Večodmerne viale
  - Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
  - Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženjem za enkratno uporabo.
  - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

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.

- 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.
- Na vialo zabeležite ustrezn datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

#### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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**

#### Enoodmerne viala

EU/1/20/1528/018

#### Večodmerne viala

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. december 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2022

### **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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje mRNK cepivo proti COVID-19

## 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 rakstozinamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).

Rakstozinameran 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 (Omicron XBB.1.5).

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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča 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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek se daje intramuskularno po razredčitvi kot enkratni odmerek 0,2 ml za otroke, stare od 5 do 11 let, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

##### Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 5 let ali več

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19 (glejte poglavje 4.4).

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek se sme uporabljati samo za otroke,

stare od 5 do 11 let.

#### Pediatrična populacija

Za dojenčke in otroke, stare 6 mesecev do 4 leta, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva Comirnaty za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

#### Način uporabe

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je treba dati intramuskularno po redčenju (glejte poglavje 6.6).

Po redčenju vsebujejo viala cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 odmerkov po 0,2 ml cepiva. 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 10 odmerkov iz ene viala. 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 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 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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

#### 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 Omicron XBB.1.5 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

#### 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 Omicron XBB.1.5 morda ne ščiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 z drugimi cepivi niso proučevali.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med nosečnostjo še niso na voljo.

Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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). Na podlagi podatkov, ki so na voljo za druge različice, se cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 lahko uporablja med nosečnostjo.

### Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med dojenjem še niso na voljo.

Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 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

O varnosti cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za predhodna cepiva Comirnaty.

### Comirnaty

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

V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 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, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 80\%$ ), utrujenost ( $> 50\%$ ), glavobol ( $> 30\%$ ), rdečina in oteklina na mestu injiciranja ( $\geq 20\%$ ), mialgija, mrzlica in driska ( $> 10\%$ ).

#### *Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku*

V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 401 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5 do 9 mesecev) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 22. marca 2022 (mediani čas spremljanja 1,3 meseca).

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 70\%$ ), utrujenost ( $> 40\%$ ), glavobol ( $> 30\%$ ), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu

injiciranja in oteklina (> 10%).

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

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku.

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. placebom). 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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 (5081 preskušancev) ali placeba (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanim slepim obdobjem spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). 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.

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

*Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*

V podskupini študije 6 (faza 3) je 113 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,6 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %) in mialgija (> 10 %).

*Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četrti odmerek)*

V podskupini iz študije 5 (faza 2/3) je 107 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 313 preskušancev, starih od 18 do 55 let, in 306 preskušancev, starih > 56 let in več, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov) 5,4 do 16,9 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,5 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po treh odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 12 let in več, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 20 %), mrzlica (> 10 %) in bolečine v sklepih (> 10 %).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1. Neželeni učinki cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty na trg pri posameznikih, starih 5 let ali več**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> )

	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšán apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>i</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; otekline na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja <sup>h</sup>
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>g</sup>

- Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po pozitivnem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).
- Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
- V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizni 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 (preskušaneč ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizni 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.
- Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Miokarditis in perikarditis*

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.



## 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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

##### *Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron*

*Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*

V analizi podskupine iz študije 6 so 103 preskušanci, stari od 5 do 11 let, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati vključujejo podatke o imunogenosti iz podskupine preskušancev, starih od 5 do 11 let iz študije 3, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty. Pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli četrti odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty, je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 57,3 % oz. 58,4 %.

Imunski odziv en mesec po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je na splošno povzročil podobne nevtralizacijske titre, specifične za različico omikron BA.4/BA.5, v primerjavi s titri v primerjalni skupini, ki je prejela tri odmerke cepiva Comirnaty. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je prav tako izzvalo podobne titre, specifične za referenčni sev, v primerjavi s titri v primerjalni skupini.

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 2.

**Preglednica 2. Študija 6 – Razmerje geometrijskih sredin in geometrijski srednji titri – preskušanci z dokazom o okužbi ali brez njega – 5 do 11 let starosti – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Skupina cepiva (kot dodeljeno/randomizirano)				
		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. odmerek in 1 mesec po 4. odmerku		Študija 3 Comirnaty 10 µg 3. odmerek in 1 mesec po 3. odmerku		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenčni sev – NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

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); LS = najmanjši kvadrat (least square); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- n = Število preskušancev s veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sopsremenljivkama.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

*Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva (četrti odmerek)*  
V analizi podskupine iz študije 5 je 105 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 297 preskušancev, starih od 18 do 55 let, in 286 preskušancev, starih 56 let in več, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Pri preskušancih, starih od 12 do 17 let, od 18 do 55 let in 56 let in več, je bilo ob izhodišču za SARS-CoV-2 pozitivnih 75,2 %, 71,7 % oz. 61,5 %.

Analize titrov 50-% nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti sevu omikron BA.4-5 in proti referenčnemu sevu med preskušanci, starimi 56 let in več, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v študiji 5, v primerjavi s podskupino preskušancev iz študije 4, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty, so pokazale superiornost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v primerjavi s cepivom Comirnaty na podlagi razmerja geometričnih sredin (GMR, geometric mean ratio) in neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva proti sevu omikron BA.4-5 ter neinferiornost imunskega odziva proti referenčnemu sevu na podlagi GMR (preglednica 3).

Analize NT50 proti sevu omikron BA.4/BA.5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, ki so v študiji 5 prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so pokazale noninferiornost odziva proti sevu omikron BA.4-5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, tako za GMR kot za razliko v stopnjah seroodziva (preglednica 3).

V študiji so ocenjevali tudi raven NT50 proti sevu omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 in proti referenčnim sevom pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju pri preskušancih, ki so prejeli pozitivni (četrti odmerek) (preglednica 4).

**Preglednica 3. GMT (NT50) za SARS-CoV-2 in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom v 1. mesecu po seriji cepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz študije 5 in Comirnaty iz podskupine študije 4 – preskušanci z dokazi o okužbi s SARS-CoV-2 in brez njih – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

GMT (NT50) za SARS-CoV-2 v 1. mesecu po seriji cepljenja								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Študija 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Starost ≥ 56 let Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45; 3,44) <sup>f</sup>
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) <sup>g</sup>
Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom v 1. mesecu po cepljenju								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja ≥ 56 let starosti
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>i</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>i</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>i</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3;03 (-9,68; 3,63) <sup>m</sup>	26,77 (19,59; 33,95) <sup>n</sup>

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).

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot ≥ 4-kratno povečanje glede na izhodiščno vrednost. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4-kratnik LLOQ šteje za seroodziv.

- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi

- analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela s pogoji izhodiščnega nevtralizacijskega titra (log-lestnica) in skupine cepiva ali starostne skupine.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbincami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).
  - Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
  - Superiornost je ugotovljena, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za GMR večja od 1.
  - Neinferiornost je ugotovljena, če meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena  $GMR \geq 0,8$ .
  - $N$  = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračun odstotka.
  - $n$  = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
  - Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper–Pearsonove metode.
  - Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
  - 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificirana glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču ( $<$  mediana,  $\geq$  mediana) za razliko v deležih. Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
  - Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -10$  %.
  - Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -5$  %.

**Preglednica 4. Geometrijski srednji titri – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podskupina študije 5 – pred pozitivnim odmerkom in 1 mesec po njem (četrti odmerek) – preskušanci, stari 12 let in več – z dokazi okužbe ali brez nje – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Starost od 12 do vključno 17 let		Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več	
		$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5 154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbincami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron).

Cepivo Comirnaty

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 prvotno odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19 ali placebo. 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 placebo), 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebo.

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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 5.

**Preglednica 5. 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1	14	92,9

	0,406 (3074)	0,406 (3095)	(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 1000 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 6.

**Preglednica 6. 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 <sup>a</sup> = 20 998 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Placebo N <sup>a</sup> = 21 096 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ) <sup>e</sup>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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.
- a. N = število preskušancev v specifični skupini.
- b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- e. Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.
- f. 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 placebo 91,1 % (95-% IZ 88,8 % do 93,0 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 7), 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 mRNK cepivom proti COVID-19 kot pri placebo.

**Preglednica 7. 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 placebo nadzorovanim obdobjem spremljanja**

	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>e</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>e</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % na sobnem zraku na morski 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.  $n_1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- b.  $n_2$  = 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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*

Študija 3 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.

Prvotni 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 8. 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 8. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku: brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 2. odmerku – 2./3. faza – otroci, stari od 5 do 11 let v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost**

<b>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*</b>			
	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 1305 primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 663 primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)</b>
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	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. dnem po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.

- N = število preskušancev v specifični skupini.
- n<sup>1</sup> = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- n<sup>2</sup> = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

Vnaprej opredeljena analiza učinkovitosti na podlagi hipoteze je bila izvedena 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 analizi učinkovitosti v študiji 3 pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi, je bilo 10 primerov pri 2703 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1348 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 88,2 % (95-% interval zaupanja 76,2; 94,7) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica delta. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 12 primerov pri 3018 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1511 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 85,7 % (95-% interval zaupanja 72,4; 93,2).

V študiji 3 so z analizo 50-odstotnih nevtralizirajočih titrov SARS-CoV-2 (NT50) 1 mesec po 2. odmerku v naključno izbrani podskupini preskušancev pokazali učinkovitost z imunsko premostitvijo imunskih odzivov, kjer so otroke, stare od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) v 2./3. fazi študije 3, primerjali s preskušanci, starimi od 16 do 25 let v 2./3. fazi študije 2, 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 tistim 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 9.

**Preglednica 9. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – 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 <sup>a</sup> = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N <sup>a</sup> = 253		
	Časovna točka <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % IZ <sup>d</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>e</sup> (D/N)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	Razlika % <sup>i</sup> (95-% IZ <sup>i</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>k</sup> (D/N)
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>f</sup></b>	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 odvzema vzorca krvi 1 mesec 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  $\geq 4$ -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.

a. 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
  - 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  $\text{GMR} \geq 0,8$ .
  - 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 razredčitev 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 %.

*Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku*  
 Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti. Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnem sevu SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza preteklega okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 10.

**Preglednica 10. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Test	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>		
	1 mesec po poživitvenem odmerku ( $n^b = 67$ )	1 mesec po 2. odmerku ( $n^b = 96$ )	1 mesec po poživitvenem odmerku/ 1 mesec po 2. odmerku
	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

### 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).

## **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

18 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 18-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  $9\text{ mg/ml}$  ( $0,9\%$ ) 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 mikrobnno 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 odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom. Ena viala vsebuje 10 odmerkov, glejte poglavje 6.6.

Velikost pakiranja: 10 vial.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **oranžno plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramov)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (otroci, stari od 5 do 11 let).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je 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 viale 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.

### Redčenje

- 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.
- 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.
- Preden iglo odstranite iz viala, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,3 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene viale je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- 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 zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 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/1/20/1528/021

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. december 2020  
Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2022

### **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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje  
mRNK cepivo proti COVID-19

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je enoodmerna ali večodmerna viala z modro zaporko. Pred uporabo je ne redčite.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

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

En odmerek (0,3 ml) vsebuje 10 mikrogramov rakstozinamerana in 5 mikrogramov famtozinamerana, mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).

Rakstozinameran 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 (Omicron XBB.1.5).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje

Cepivo je bistra do nekoliko opalescentna zamrznjena disperzija (pH: 6,9–7,9).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča 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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot enkratni odmerek 0,3 ml za otroke, stare od 5 do 11 let, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.



### Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 5 let ali več

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek se sme dati samo otrokom, starim od 5 do 11 let.

### Pediatrična populacija

Za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

### Način uporabe

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je treba dati intramuskularno (glejte poglavje 6.6). Ne redčite pred uporabo.

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.

### Enoodmerne vial

Enoodmerne vial cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 vsebujejo 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.

- Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

### Večodmerne vial

Večodmerne vial cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene vial 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 vial. 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 zavržite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

## **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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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 palpitanje.

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

### 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, palpitanje, zvišanje srčnega utripa, spremembe krvnega tlaka, parestezija, hipestezija in znojenje). Reakcije, povezane s stresom, sočasne in mineje same od sebe. Posameznikom je treba svetovati, naj izvajalcu cepljenja povedo 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 Omicron XBB.1.5 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

### 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 Omicron XBB.1.5 morda ne ščiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 z drugimi cepivi niso proučevali.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med nosečnostjo še niso na voljo.

Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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). Na podlagi razpoložljivih podatkov pri drugih različicah cepiva se cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 lahko uporablja med nosečnostjo.

##### Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med dojenjem še niso na voljo.

Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 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

O varnosti cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za predhodna cepiva Comirnaty.

##### Cepivo Comirnaty

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

V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebo) otrok spremljanih  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebo. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 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, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 80\%$ ), utrujenost ( $> 50\%$ ), glavobol ( $> 30\%$ ), rdečina in otekline na mestu injiciranja ( $\geq 20\%$ ), mialgija,

mrzlica in driska (> 10 %).

*Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po pozitivnem odmerku*

V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 401 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo pozitivni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5 do 9 mesecev) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 22. marca 2022 (mediani čas spremljanja 1,3 meseca).

Splošni varnostni profil pozitivnega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 70 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 30 %), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina (> 10%).

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

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku.

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  $\mu$ g 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli pozitivni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po pozitivnem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

Splošni varnostni profil pozitivnega 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 (5081 preskušancev) ali placebo (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanem slepem obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq$  4 mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). 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.

#### *Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron*

*Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrti odmerku)*  
V podskupini študije 6 (faza 3) je 113 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5  $\mu$ g) 2,6 do 8,5 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,6 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %) in mialgija (> 10 %).

#### *Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četrti odmerek)*

V podskupini iz študije 5 (faza 2/3) je 107 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 313 preskušancev, starih od 18 do 55 let, in 306 preskušancev, starih > 56 let in več, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov) 5,4 do 16,9 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,5 meseca.

Splošni varnostni profil pozitivnega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po treh odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 12 let in več, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 20 %), mrzlica (> 10 %) in bolečine v sklepih (> 10 %).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $<1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1. Neželeni učinki cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.1 iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hipestezija <sup>d</sup>
Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>i</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; otekline na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja <sup>h</sup>
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>g</sup>

- Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po pozitivnem odmerku ( $\leq 2,8$  %) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9$  %).
- 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.

- e. Velja za cepljeno roko.
- f. Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
- g. V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.
- h. Rdečina na mestu injiciranja se je pogosteje (zelo pogosto) pojavila pri otrocih, starih od 5 do 11 let.
- i. Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Miokarditis in perikarditis*

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

#### 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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

### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

*Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*

V analizi podskupine iz študije 6 so 103 preskušanci, stari od 5 do 11 let, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati vključujejo podatke o imunogenosti iz podskupine preskušancev, starih od 5 do 11 let iz študije 3, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty. Pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli četrti odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty, je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 57,3 % oz. 58,4 %.

Imunski odziv en mesec po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je na splošno povzročil podobne nevtralizacijske titre, specifične za sev omikron BA.4/BA.5, v primerjavi s titri v primerjalni skupini, ki je prejela tri odmerke cepiva Comirnaty. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je prav tako izzvalo podobne titre, specifične za referenčni sev, v primerjavi s titri v primerjalni skupini.

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 2.

**Preglednica 2. Študija 6 – Razmerje geometrijskih sredin in geometrijski srednji titri – preskušanci z dokazom o okužbi ali brez njega – 5 do 11 let starosti – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Skupina cepiva (kot dodeljeno/randomizirano)				
		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. odmerek in 1 mesec po 4. odmerku		Študija 3 Comirnaty 10 µg 3. odmerek in 1 mesec po 3. odmerku		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenčni sev – NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

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); LS = najmanjši kvadrat (least square); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

a. Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.

b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.

c. 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .

d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkama.

e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev



[USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

*Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva (četrti odmerek)*  
V analizi podskupine iz študije 5 je 105 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 297 preskušancev, starih od 18 do 55 let in 286 preskušancev, starih 56 let in več, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Pri preskušancih, starih od 12 do 17 let, od 18 do 55 let in 56 let in več, je bilo ob izhodišču za SARS-CoV-2 pozitivnih 75,2 %, 71,7 % oz. 61,5 %.

Analize titrov 50 % nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti sevu omikron BA.4-5 in proti referenčnemu sevu med preskušanci, starimi 56 let in več, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v študiji 5, v primerjavi s podskupino preskušancev iz študije 4, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty, so pokazale superiornost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v primerjavi s cepivom Comirnaty na podlagi razmerja geometričnih sredin (GMR, geometric mean ratio) in neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva glede na odziv proti sevu omikron BA.4-5 ter neinferiornost imunskega odziva proti referenčnemu sevu na podlagi GMR (preglednica 3).

Analize NT50 proti sevu omikron BA.4/BA.5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, ki so v študiji 5 prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so pokazale neinferiornost odziva proti sevu omikron BA.4-5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, tako za GMR kot za razliko v stopnjah seroodziva (preglednica 3).

V študiji so ocenjevali tudi raven NT50 proti sevu omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 in referenčnim sevom pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju pri preskušancih, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) (preglednica 4).

**Preglednica 3. GMT (NT50) za SARS-CoV-2 in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom v 1. mesecu po seriji cepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz študije 5 in Comirnaty iz podskupine študije 4 – preskušanci z dokazi o okužbi s SARS-CoV-2 in brez njih – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

GMT (NT50) za SARS-CoV-2 v 1. mesecu po seriji cepljenja								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Študija 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Starost ≥ 56 let Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45; 3,44) <sup>f</sup>
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) <sup>g</sup>
<b>Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom v 1. mesecu po cepljenju</b>								

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja $\geq 56$ let starosti
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let $\geq 56$ let	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>j</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>l</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>l</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3;03 (-9,68; 3,63) <sup>m</sup>	26,77 (19,59; 33,95) <sup>n</sup>

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).

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot  $\geq 4$ -kratno povečanje glede na izhodiščno vrednost. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju  $\geq 4$ -kratnik LLOQ šteje za seroodziv.

- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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 eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela s pogoji izhodiščnega nevtralizacijskega titra (log-lestvica) in skupine cepiva ali starostne skupine.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).
- Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
- Superiornost je ugotovljena, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za GMR večja od 1.
- Neinferiornost je ugotovljena, če meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena  $GMR \geq 0,8$ .
- N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračun odstotka.
- n = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
- Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper–Pearsonove metode.
- Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
- 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificirana glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču ( $<$  mediana,  $\geq$  mediana) za razliko v deležih. Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
- Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -10$  %.
- Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -5$  %.

**Preglednica 4. Geometrijski srednji titri – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podskupina študije 5 – pred pozitivnim odmerkom in 1 mesec po njem (četrti odmerek) – preskušanci, stari 12 let in več – z dokazi okužbe ali brez nje – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Starost od 12 do vključno 17 let		Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več	
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron).

### Cepivo Comirnaty

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 prvotno odobrenega 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebo.

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 5.

**Preglednica 5. 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	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 1000 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 6.

**Preglednica 6. 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**

<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 20 998 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21 096 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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 specificirani skupini.
- n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 7), 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 7. 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**

	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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*

Študija 3 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 za oceno 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.

Prvotni 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 8. 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 8. 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**

<b>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*</b>			
	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 1305 Primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 663 Primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)</b>
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	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 specifikirani skupini.
- n<sup>1</sup> = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- n<sup>2</sup> = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

Vnaprej opredeljena analiza učinkovitosti na podlagi hipoteze je bila izvedena z dodatnimi potrjenimi primeri COVID-19, ki so se pojavili med slepim, s placebo nadzorovanim spremljanjem, kar v populaciji za oceno učinkovitosti predstavlja do 6 mesecev po 2. odmerku.

V analizi učinkovitosti v študiji 3 pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi, je bilo 10 primerov pri 2703 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1348 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 88,2 % (95-% interval zaupanja 76,2; 94,7) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica delta. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 12 primerov pri 3018 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1511 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 85,7 % (95-% interval zaupanja 72,4; 93,2).

V študiji 3 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 študije 3, primerjali s preskušanci, stari od 16 do 25 let v 2./3. fazi študije 2, 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 tistim 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 9.

**Preglednica 9. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – 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 <sup>a</sup> = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N <sup>a</sup> = 253		
	Časovna točka <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95 % IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95 % IZ <sup>d</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>e</sup> (D/N)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	Razlika % <sup>i</sup> (95-% IZ <sup>j</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>k</sup> (D/N)
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>f</sup></b>	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  $\geq 4$ -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 razredčitev 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 %.

*Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj od. 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku*  
 Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti. Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnemu sevju SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 10.

**Preglednica 10. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Test	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>		
	1 mesec po poživitvenem odmerku (n <sup>b</sup> = 67)  GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po 2. odmerku (n <sup>b</sup> = 96)  GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po poživitvenem odmerku/ 1 mesec po 2. odmerku  GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

#### 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).

## **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

18 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  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### *Enoodmerne viala*

Cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih 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 2 urah, posamezne viala pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

#### *Večoodmerne viala*

Cepivo v pakiranju po 10 večoodmernih 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, posamezne viala 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 °C do 8 °C znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti.

- Pri premiku cepiva v hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °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 °C do 8 °C, je treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 8 °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 °C do 30 °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 °C do 2 °C, znotraj 10-tedenskega obdobja shranjevanja pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Podatki o stabilnosti kažejo, da je mogoče vialo shraniti za do 24 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C, vključno z do 12 ur po prvem prebodenju.

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

### Odprta viala

Dokazani sta bili 12-urna kemična in fizikalna stabilnost med uporabo pri temperaturi od 2 °C do 30 °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 °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 prvem odprtju cepiva glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Disperzija cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Ena enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

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

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.

Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje** (otroci, stari od 5 do 11 let).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viala: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večoodmerne viala: pakiranje z 10 večoodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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 bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večoodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viala
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
  - Večoodmerne viala
    - Ena večoodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za otroke, stare od 5 do 11 let.

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.

- 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**

### Enoodmerne vial

EU/1/20/1528/022

### Večodmerne vial

EU/1/20/1528/023

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. december 2020  
Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2022

## **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 Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje mRNK cepivo proti COVID-19

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena viala (0,4 ml) po redčenju vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

En odmerek (0,2 ml) vsebuje 3 mikrograme rakstozinamerana, mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).

Rakstozinameran 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 (Omicron XBB.1.5).

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 Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2, pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do 4 leta.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, brez zaključene primarne serije cepljenja proti COVID-19 ali predhodne okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek se daje intramuskularno po razredčitvi kot primarna serija 3 odmerkov (vsak po 0,2 ml). Drugi odmerek je priporočljivo dati 3 tedne po prvem odmerku, nato sledi tretji odmerek, dan vsaj 8 tednov po drugem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če otrok med odmerki primarne serije dopolni 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 3 mikrogrami.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 let, z zaključeno primarno serijo cepljenja proti COVID-19 ali predhodno okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi

Za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 let, se cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek daje intramuskularno po razredčitvi v enkratnem odmerku 0,2 ml.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 uporabiti vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari od 6 mesecev do 4 leta

V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

Zamenljivost

Primarna serija lahko vključuje cepivo Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ali Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ali kombinacijo), vendar ne sme preseči skupnega števila odmerkov, zahtevanih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko da samo enkrat.

Medsebojna zamenljivost cepiva Comirnaty s cepivi proti COVID-19 drugih proizvajalcev ni bila dokazana.

Pediatrična populacija

Za otroke, stare od 5 do 11 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti za druge formulacije.

Varnost in učinkovitost cepiva pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, še nista bili dokazani.

Način uporabe

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je treba dati intramuskularno po redčenju (glejte poglavje 6.6).

Po redčenju vsebujejo viala cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 odmerkov po 0,2 ml cepiva. 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 10 odmerkov iz ene viala. 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.

Pri dojenčkih, starih od 6 do manj kot 12 mesecev, je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni del stegna. Pri posameznikih, starih 1 leto in več, je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni del stegna ali deltoidna mišica.

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). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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.

#### 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 mineje 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 Omicron XBB.1.5 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

#### 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 Omicron XBB.1.5 morda ne ščiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 z drugimi cepivi niso proučevali.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje ni namenjeno posameznikom, starejšim od 5 let.

Za podrobnosti za uporabo pri posameznikih, starejših od 5 let, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za te formulacije.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

O varnosti cepiva Comirnaty Omicron XBB.1-5 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za predhodna cepiva Comirnaty.

##### Cepivo Comirnaty

###### *Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih*

V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 1776 dojenčkov (1178 s predhodno odobrenim cepivom Comirnaty 3 µg in 598 s placebom), starih od 6 do 23 mesecev. Na podlagi podatkov v obdobju slepega in s placebom nadzorovanega spremljanja do presečnega datuma 29. aprila 2022 so 570 dojenčkov, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 3 odmerke primarne serije (386 s cepivom Comirnaty 3 µg in 184 s placebom), spremljali mediano 1,3 meseca po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri dojenčkih, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli katerikoli odmerek primarne serije, so bili razdražljivost (> 60 %), zaspanost (> 40 %), zmanjšanje apetita (> 30 %), občutljivost na mestu injiciranja (> 20 %), rdečina na mestu injiciranja in zvišana telesna temperatura (> 10 %).

###### *Otroci, stari od 2 do 4 let – po 3 odmerkih*

V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 2750 otrok (1835 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 915 otrok s placebom), starih od 2 do 4 let. Na podlagi podatkov v obdobju slepega in s placebom nadzorovanega spremljanja do presečnega datuma 29. aprila 2022 so 886 otrok, starih od 2 do 4 let, ki so prejeli 3 odmerke primarne serije (606 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 280 otrok s placebom), spremljali mediano 1,4 meseca po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 2 do 4 let, ki so prejeli katerikoli odmerek primarne serije, so bili bolečina na mestu injiciranja in utrujenost (> 40 %), rdečina na mestu injiciranja in zvišana telesna temperatura (> 10 %).

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

V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 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, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 80\%$ ), utrujenost ( $> 50\%$ ), glavobol ( $> 30\%$ ), rdečina in oteklina na mestu injiciranja ( $\geq 20\%$ ), mialgija, mrzlica in driska ( $> 10\%$ ).

*Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku*

V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 401 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5 do 9 mesecev) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 22. marca 2022 (mediani čas spremljanja 1,3 meseca).

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 70\%$ ), utrujenost ( $> 40\%$ ), glavobol ( $> 30\%$ ), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina ( $> 10\%$ ).

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

V analizi spremljanja dolgoročne varnosti v študiji 2 je bilo 2260 mladostnikov (1131 Comirnaty in 1129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1559 mladostnikov (786 Comirnaty in 773 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku.

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. placebom). 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 placebom 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 placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), 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 12 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. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali  $\geq 6$  mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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 (5081 preskušancev) ali placebo (5044 preskušancev) vsaj 6 mesecev po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 2,8 meseca (razpon od 0,3 do 7,5 meseca) po poživitvenem odmerku v s placebom nadzorovanem slepem obdobju spremljanja do presečnega datuma (8. februar 2022). Od tega so 1281 preskušancev (895 Comirnaty in 386 placebo) spremljali  $\geq 4$  mesece po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty. Novih neželenih učinkov cepiva Comirnaty niso ugotovili.

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 z 825 mladostniki, starimi od 12 do 15 let, ki so zaključili izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 11,2 meseca (razpon od 6,3 do 20,1 meseca) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 9,5 meseca (razpon od 1,5 do 10,7 meseca) glede na podatke do presečnega datuma (3. november 2022). 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.

#### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

##### *Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*

V podskupini iz študije 6 (faza 3), je 39 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so dokončali serijo 3 odmerkov cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni odmerek (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5  $\mu$ g) 2,1 do 8,6 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja najmanj 1,7 mesecev.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev, so bili razdražljivost (> 20 %), zmanjšan apetit (> 10 %) in omotičnost (> 10 %).

##### *Otroci, stari od 2 do 4 let – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*

V podskupini iz študije 6 (faza 3), je 124 preskušancev, starih od 2 do 4 let, ki so dokončali serijo 3 odmerkov cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni odmerek (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5  $\mu$ g) 2,2 do 8,6 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja najmanj 1,8 mesecev.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 2 do 4 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 30 %) in utrujenost (> 10 %).

*Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrti odmerku)*  
V podskupini študije 6 (faza 3) je 113 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,6 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka (četrtga odmerka) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 3 odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %) in mialgija (> 10 %).

*Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četrti odmerek)*

V podskupini iz študije 5 (faza 2/3) je 107 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 313 preskušancev, starih od 18 do 55 let, in 306 preskušancev, starih > 56 let in več, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov) 5,4 do 16,9 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Original/Omicron BA.4-5, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,7 meseca.

Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtga) odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po treh odmerkih. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih 12 let in več, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 40 %), mialgija (> 20 %), mrzlica (> 10 %) in bolečine v sklepih (> 10 %).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty and Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty na trg pri posameznikih, starih 6 mesecev 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 ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1. Neželeni učinki cepiva Comirnaty in cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva Comirnaty na trg pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	limfadenopatija <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaji <sup>i</sup> , pruritus, urtikarija, angioedem <sup>b</sup> )
	Neznana pogostnost	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	zmanjšan apetit <sup>j</sup>
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti	razdražljivost <sup>k</sup>
	Občasni	nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol; zaspanost <sup>k</sup>
	Občasni	omotica <sup>d</sup> ; letargija
	Redki	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>
	Neznana pogostnost	parestezija <sup>d</sup> ; hiposteziija <sup>d</sup>

Srčne bolezni	Zelo redki	miokarditis <sup>d</sup> ; perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska <sup>d</sup>
	Pogosti	navzea; bruhanje <sup>d</sup>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	hiperhidroza; nočno potenje
	Neznana pogostnost	multiformni eritem <sup>d</sup>
Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija; mialgija
	Občasni	bolečine v okončinah <sup>e</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana pogostnost	močna menstrualna krvavitev <sup>l</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečina na mestu injiciranja; občutljivost na mestu injiciranja <sup>k</sup> ; utrujenost; mrzlica; pireksija <sup>f</sup> ; oteklina na mestu injiciranja
	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja <sup>h</sup>
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda <sup>d</sup> ; otekanje obraza <sup>e</sup>

- Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po pozitivnem odmerku ( $\leq 2,8\%$ ) kot po primarnih odmerkih cepiva ( $\leq 0,9\%$ ).
- Kategorija pogostnosti za 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 (preskušanec 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 preskušancih, starih od 6 mesecev do 11 let.
- Kategorija pogostnosti za izpuščaj je bila pogosti pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
- Kategorija pogostnosti za zmanjšan apetit je bila zelo pogosti pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
- Razdražljivost, občutljivost na mestu injiciranja in zaspanost se pojavljajo pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
- Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Miokarditis in perikarditis*

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 0,56 (95-% IZ 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

Omejeni podatki kažejo, da je tveganje za miokarditis in perikarditis po cepljenju s cepivom Comirnaty pri otrocih, starih od 5 do 11 let, manjše kot pri starosti od 12 do 17 let.

### 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: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

#### 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

##### Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

*Imunogenost pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do 4 leta – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*

V analizi podskupine iz študije 6 je 60 preskušancev, starih od 6 mesecev do 4 leta, ki so predhodno prejeli primarno serijo s 3 odmerki cepiva Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg). Rezultati vključujejo podatke o imunogenosti iz podskupine preskušancev iz primerjalne skupine, starih od 6 mesecev do 4 leta v študiji 3, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo.

Imunski odziv en mesec po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) je na splošno povzročil podobne nevtralizacijske titre (neodvisno od izhodiščnega statusa SARS-CoV-2), specifične za različico omikron BA.4/BA.5, v primerjavi s titri v primerjalni skupini, ki je prejela tri odmerke cepiva Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) je prav tako izzvalo podobne titre, specifične za referenčni sev, v primerjavi s titri v primerjalni skupini.

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 4 leta, so predstavljeni v preglednici 2.

**Preglednica 2. Geometrijski srednji titri – podskupina študije 6 – preskušanci z dokazi okužbe ali brez nje – starost 6 mesecev do vključno 4 leta – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Starostna skupina	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Skupina cepiva (kot dodeljeno/randomizirano)			
			Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 1,5/1,5 µg 4. odmerek in 1 mesec po 4. odmerku		Študija 3 Comirnaty 3 µg 3. odmerek in 1 mesec po 3. odmerku	
			n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 – NT50 (titer) <sup>d</sup>	od 6 mesecev do vključno 4 leta	Pred cepljenjem	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 mesec	58	1695,2 (1151,8; 2494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referenčni sev – NT50 (titer) <sup>d</sup>	od 6 mesecev do vključno 4 leta	Pred cepljenjem	57	2678,1 (1913,0; 3749,2)	53	776,8 (536,4; 1125,0)
		1 mesec	58	9733,0 (7708,2; 12289,6)	53	9057,3 (7223,4; 11 356,8)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

*Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku)*

V analizi podskupine iz študije 6 so 103 preskušanci, stari od 5 do 11 let, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati vključujejo podatke o imunogenosti iz podskupine preskušancev, starih od 5 do 11 let iz študije 3, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty. Pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli četrti odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, in preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty, je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 57,3 % oz. 58,4 %.

Imunski odziv en mesec po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je na splošno povzročil podobne nevtralizacijske titre, specifične za različico omikron BA.4/BA.5, v primerjavi s titri v primerjalni skupini, ki je prejela tri odmerke cepiva Comirnaty. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je prav tako izzvalo podobne titre, specifične za referenčni sev, v primerjavi s titri v primerjalni skupini.

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 3.



**Preglednica 3. Študija 6 – Razmerje geometrijskih sredin in geometrijski srednji titri – preskušanci z dokazom o okužbi ali brez njega – 5 do 11 let starosti – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Skupina cepiva (kot dodeljeno/randomizirano)				
		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. odmerek in 1 mesec po 4. odmerku		Študija 3 Comirnaty 10 µg 3. odmerek in 1 mesec po 3. odmerku		Študija 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Omikron BA.4-5 – NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenčni sev – NT50 (titer) <sup>e</sup>	Pred cepljenjem	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

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); LS = najmanjši kvadrat (least square); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sopsremenljivkama.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvirni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

*Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po poživitvenem odmerku cepiva (četrti odmerek)*

V analizi podskupine iz študije 5 je 105 preskušancev, starih od 12 do 17 let, 297 preskušancev, starih od 18 do 55 let in 286 preskušancev, starih 56 let in več, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Pri preskušancih, starih od 12 do 17 let, od 18 do 55 let in 56 let in več, je bilo ob izhodišču za SARS-CoV-2 pozitivnih 75,2 %, 71,7 % oz. 61,5 %.

Analize titrov 50-% nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti sevu omikron BA.4-5 in proti referenčnemu sevu med preskušanci, starimi 56 let in več, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v študiji 5, v primerjavi s podskupino preskušancev iz študije 4, ki so prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty, so pokazale superiornost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v primerjavi s cepivom Comirnaty na podlagi razmerja geometričnih sredin (GMR, geometric mean ratio) in neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva glede na odziv proti sevu omikron BA.4-5 ter neinferiornost imunskega odziva proti referenčnemu sevu na podlagi GMR (preglednica 4).

Analize NT50 proti sevu omikron BA.4/BA.5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, ki so v študiji 5 prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, so pokazale noninferiornost odziva proti sevu omikron BA.4-5 med preskušanci, starimi od 18 do 55 let, v primerjavi s preskušanci, starimi 56 let in več, tako za GMR kot za razliko v stopnjah seroodziva (preglednica 4).

V študiji so ocenjevali tudi raven NT50 proti sevu omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 in referenčnim sevom pred cepljenjem in 1 mesec po cepljenju pri preskušancih, ki so prejeli pozitivni (četrti odmerek) (preglednica 5).

**Preglednica 4. GMT (NT50) za SARS-CoV-2 in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom 1 mesec po seriji cepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz študije 5 in Comirnaty iz podskupine študije 4 – preskušanci z dokazi o okužbi s SARS-CoV-2 in brez njih – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

GMT (NT50) za SARS-CoV-2 1 mesec po seriji cepljenja								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Študija 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Starost ≥ 56 let Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) <sup>e</sup>	2,91 (2,45; 3,44) <sup>f</sup>
Referenčni sev-NT50 (titer) <sup>d</sup>	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) <sup>g</sup>
Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom v 1. mesecu po cepljenju								
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina študije 4 Comirnaty		Primerjava starostnih skupin	Primerjava skupin cepljenja ≥ 56 let starosti
	Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več		Starost 56 let in več		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 do vključno 55 let/≥ 56 let	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>k</sup> )	N <sup>h</sup>	n <sup>i</sup> (%) (95-% IZ <sup>i</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>i</sup> )	Razlika <sup>k</sup> (95-% IZ <sup>i</sup> )
Omikron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3;03 (-9,68; 3,63) <sup>m</sup>	26,77 (19,59; 33,95) <sup>n</sup>

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).

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot ≥ 4-kratno povečanje glede na izhodiščno vrednost. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4-kratnik LLOQ šteje za seroodziv.

- n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specifični test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi

- analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela s pogoji izhodiščnega nevtralizacijskega titra (log-lestnica) in skupine cepiva ali starostne skupine.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva Omicron B.1.1.529).
  - Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
  - Superiornost je ugotovljena, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za GMR večja od 1.
  - Neinferiornost je ugotovljena, če meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena  $GMR \geq 0,8$ .
  - $N$  = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračun odstotka.
  - $n$  = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
  - Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper–Pearsonove metode.
  - Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
  - 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificirana glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču ( $<$  mediana,  $\geq$  mediana) za razliko v deležih. Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
  - Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -10$  %.
  - Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom  $> -5$  %.

**Preglednica 5. Geometrijski srednji titri – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podskupina študije 5 – pred pozitivnim odmerkom in 1 mesec po njem (četrti odmerek) – preskušanci, stari 12 let in več – z dokazi okužbe ali brez nje – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost**

Nevtralizacijski test SARS-CoV-2	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		Starost od 12 do vključno 17 let		Starost od 18 do vključno 55 let		Starost 56 let in več	
		$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	$n^b$	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenčni sev–NT50 (titer) <sup>d</sup>	Pred cepljenjem	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
- $n$  = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
- 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.
- Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva Omicron).

Cepivo Comirnaty

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 mRNA cepiva proti COVID-19 ali placebo. Analize učinkovitosti so vključevale preskušance, ki so prejeli drugi odmerek prvotno odobrenega 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 mRNA 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 mRNA 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 mRNA cepivom proti COVID-19, in 18 379 v skupini s placebo), 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), 1616 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 2214 oseb-let v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebo.

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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 6.

**Preglednica 6. 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)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18 198 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18 325 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
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 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1	14	92,9

	0,406 (3074)	0,406 (3095)	(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 1000 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 7.

**Preglednica 7. 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 <sup>a</sup> = 20 998 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Placebo N <sup>a</sup> = 21 096 primeri n1 <sup>b</sup> čas spremljanja <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ) <sup>e</sup>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	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 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	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 specifikirani skupini.
  - n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
  - Skupni čas spremljanja pri 1000 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 placebo 91,1 % (95-% IZ 88,8 % do 93,0 %) v obdobju, ko sta bili Wuhanska različica/divji tip in različica alfa prevladujoča krožeča seva 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 8), 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 mRNK cepivom proti COVID-19 kot pri placebo.

#### **Preglednica 8. 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 placebo nadzorovanim obdobjem spremljanja**

	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22 505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21 649)	21 6,404 <sup>g</sup> (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).

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  $\geq 30$  vdihov na minuto, srčni utrip  $\geq 125$  utripov na minuto, nasičenost s kisikom  $\leq 93$  % na sobnem zraku na morski 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.  $n_1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- b.  $n_2$  = 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 1000 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 1000 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 1005 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 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 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 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 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*

Študija 3 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.

Prvotni 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 9. 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 9. 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**

<b>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*</b>			
	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 1305 primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 663 primeri n<sup>1b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)</b>
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	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 specifikirani skupini.
- n<sup>1</sup> = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- Skupni čas spremljanja pri 1000 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.
- n<sup>2</sup> = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

Vnaprej opredeljena analiza učinkovitosti na podlagi hipoteze je bila izvedena 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 analizi učinkovitosti v študiji 3 pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi, je bilo 10 primerov pri 2703 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1348 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 88,2 % (95-% interval zaupanja 76,2; 94,7) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica delta. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 12 primerov pri 3018 preskušancih, ki so prejeli cepivo, in 42 primerov pri 1511 preskušancih, ki so prejeli placebo. Točkovna ocena učinkovitosti je 85,7 % (95-% interval



zaupanja 72,4; 93,2).

V študiji 3 so z analizo 50-odstotnih nevtralizirajočih titrov SARS-CoV-2 (NT50) 1 mesec po 2. odmerku v naključno izbrani podskupini preskušancev pokazali učinkovitost z imunsko premostitvijo imunskih odzivov, kjer so otroke, stare od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) v 2./3. fazi študije 3, primerjali s preskušanci, starimi od 16 do 25 let v 2./3. fazi študije 2, 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 tistim 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 10.

**Preglednica 10. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – 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 <sup>a</sup> = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N <sup>a</sup> = 253		
	Časovna točka <sup>b</sup>	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>e</sup> (D/N)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra<sup>f</sup> (GMT<sup>c</sup>)</b>	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka <sup>b</sup>	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	n <sup>g</sup> (%) (95-% IZ <sup>h</sup> )	Razlika % <sup>i</sup> (95-% IZ <sup>j</sup> )	Izpolnjen cilj imunske premostitve <sup>k</sup> (D/N)
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>f</sup></b>	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 odvzema vzorca krvi 1 mesec 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  $\geq 4$ -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 razredčitev 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 %.

*Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku*  
 Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti. Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnemu sevu SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 11.

**Preglednica 11. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost**

Test	Časovna točka vzorčenja <sup>a</sup>		
	1 mesec po poživitvenem odmerku (n <sup>b</sup> = 67) GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po 2. odmerku (n <sup>b</sup> = 96) GMT <sup>c</sup> (95-% IZ <sup>c</sup> )	1 mesec po poživitvenem odmerku/ 1 mesec po 2. odmerku GMR <sup>d</sup> (95-% IZ <sup>d</sup> )
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

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); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

- S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
- n = število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
- 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 (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

*Učinkovitost in imunogenost primarne serije s 3 odmerki pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do 4 leta*

Analiza učinkovitosti študije 3 je bila izvedena v združeni populaciji udeležencev, starih od 6 mesecev do 4 leta, na podlagi primerov, potrjenih med 873 preskušanci v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 in 381 preskušanci v skupini s placebo (randomizacijsko razmerje 2 : 1), ki so prejeli vse 3 odmerke preučevanega cepiva v obdobju slepega spremljanja, ko je bila različica omikron virusa SARS-CoV-2 (BA.2) prevladujoča različica v obtoku (presečni datum zbiranja podatkov je 17. junij 2022).

Rezultati učinkovitosti cepiva po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 4 let, so predstavljeni v preglednici 12.

**Preglednica 12. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku – slepo obdobje spremljanja – preskušanci brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 3. odmerku – 2./3. faza – 6 mesecev do 4 leta starosti v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (po 3 odmerkih)**

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku pri preskušancih brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNA cepivo proti COVID-19 3 µg/odmerek N<sup>a</sup> = 873 primerov n1<sup>b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 381 primerov n1<sup>b</sup> Čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ<sup>e</sup>)</b>
6 mesecev do konca 4 let <sup>e</sup>	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 leti do konca 4 let	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 mesecev do konca 23 mesecev	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Okrajšave: NAAT = test amplifikacije nukleinske kisline (nucleic acid amplification test); N-vežoča = SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.); UC = učinkovitost cepiva.

\* Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (pred 7. dnem po 3. odmerku) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob obisku za 1. odmerek, 1 mesec po obisku za 2. odmerek (če je podatek na voljo) in obisku za 3. odmerek (če je podatek na voljo), in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek, in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 3. odmerku), in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

a. N = število preskušancev v specifikirani skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 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 3. odmerku do konca obdobja spremljanja.

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

e. 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson za UC je izpeljan na podlagi metode Clopper in Pearson, prilagojen za čas spremljanja.

Učinkovitost cepiva pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje je bila podobna kot pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2.

Merila za hudo obliko COVID-19 (opisana v protokolu, ki temelji na definiciji FDA in je prilagojena za otroke) so bila izpolnjena v 12 primerih (8 pri mRNA cepivu proti COVID-19 in 4 pri placebo) med preskušanci, starimi od 6 mesecev do 4 let. Med preskušanci, starimi od 6 mesecev do 23 mesecev, so bila merila COVID-19 za hude oblike bolezni izpolnjena v 3 primerih (2 pri mRNA cepivu proti COVID-19 in 1 pri placebo).

Analize imunogenosti so bile opravljene v podskupini 82 preskušancev študije 3, starih od 6 do 23 mesecev, in 143 preskušancev študije 3, starih od 2 do 4 let, brez dokazov okužbe do 1 meseca po 3. odmerku na podlagi presečnega datuma zbiranja podatkov 29. aprila 2022.

50-% titre nevtralizirajočih protiteles (NT50) za SARS-CoV-2 so primerjali med podskupino imunogenosti preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 let iz študije 3, 2./3. faze, 1 mesec po primarni seriji s 3 odmerki, in naključno izbrano podskupino preskušancev iz študije 2, 2./3. faze, starih od 16 do 25 let, 1 mesec po osnovni seriji z 2 odmerkoma, z uporabo mikronevtralizacijskega testa proti referenčnemu sevu (USA\_WA1/2020).

Primarne analize imunske premostitve so primerjale geometrijsko sredino titrov (z uporabo geometrijskega srednjega razmerja [GMR]) in seroodziv (opredeljeno kot doseganje vsaj 4-kratnega zvišanja NT50 SARS-CoV-2 glede na stanje pred 1. odmerkom) v populaciji preskušancev brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost, do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 let, ter do 1 meseca po 2. odmerku pri preskušancih, starih od 16 do 25 let. Predhodno določena merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za razliko v seroodzivu za obe starostni skupini (preglednica 13).

**Preglednica 13. GMT (NT50) SARS-CoV-2 in odstotna razlika preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju – podskupina za imunsko premostitev - preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 let (študija 3) 1 mesec po 3. odmerku in preskušanci, stari od 16 do 25 let (študija 2) 1 mesec po 2. odmerku – brez dokazov o okužbi s SARS CoV-2 – populacija imunogenosti, ki jo je mogoče oceniti**

<b>GMT (NT50) SARS-CoV-2 pri 1. mesecu po seriji cepljenja</b>							
Analiza nevtralizacije SARS-CoV-2 - NT50 (titer) <sup>e</sup>							
Starost	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> ) (1 mesec po 3. odmerku)	Starost	N <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup> (95-% IZ <sup>b</sup> ) (1 mesec po 2. odmerku)	Starost	GMR <sup>c,d</sup> (95-% IZ)
2 do 4 leta	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16 do 25 let starosti	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2 do 4 leta/16 do 25 let starosti	1,30 (1,13; 1,50)
6 do 23 mesecev	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16 do 25 let starosti	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6 do 23 mesece/ 16 do 25 let starosti	1,19 (1,00; 1,42)
<b>Razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju</b>							
Analiza nevtralizacije SARS-CoV-2 - NT50 (titer) <sup>e</sup>							
Starost	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (95-% IZ <sup>g</sup> ) (1 mesec po 3. odmerku)	Starost	N <sup>a</sup>	n <sup>f</sup> (%) (95-% IZ <sup>g</sup> ) (1 mesec po 2. odmerku)	Starost	Razlika v stopnjah seroodziva % <sup>h</sup> (95% IZ) <sup>i,j</sup>
2 do 4 leta	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 do 25 let starosti	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 do 4 leta/16 do 25 let starosti	1,2 (1,5; 4,2)
6 do 23 mesecev	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 do 25 let starosti	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 do 23 mesece/ 16 do 25 let starosti	1,2 (3,4; 4,2)

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); N-vežoča

= SARS-CoV-2 nukleoprotein-vežoča; 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 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu vzorca krvi)] predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. odmerku, 3. odmerku (študija 3) in 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3), virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek (študija 3), in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1 meseca po 2. odmerku (študija 2) ali do 1 meseca po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu krvi)] in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

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

- a. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specificirano analizo pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za GMT ter število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specificirano analizo tako pri izhodišču kot pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za stopnje serološkega odziva.
- 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  $0,5 \times$  LLOQ.
- c. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
- d. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi GMR, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena  $GMR \geq 0,8$ .
- e. 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 odčitava na monoslojih celic Vero. Vzorec NT50 je opredeljen kot recipročna razreditev seruma, pri kateri se nevtralizira 50 % virusa.
- f. n = število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja.
- g. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
- h. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let).
- i. 2-stranski IZ, ki temelji na metodi Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izraženo v odstotkih.
- j. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi stopnje seroodziva, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razliko deležev večja od -10,0 %, pod pogojem, da so bila izpolnjena merila za imunsko premostitev na podlagi GMR.

### 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).

## **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, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

#### Zamrznjena viala

18 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 2 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 18-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 °C do 30 °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 °C do 2 °C, znotraj 10-tedenskega obdobja shranjevanja pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Podatki o stabilnosti kažejo, da je mogoče vialo shraniti za do 24 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °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 °C do 30 °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 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 °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**

0,4 ml koncentrata za disperzijo v 2-ml prozorni večodmerni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in rjavo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom. Ena viala vsebuje 10 odmerkov, glejte poglavje 6.6.

Velikost pakiranja: 10 vial.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

#### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **rjavo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogrami)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta).
- Če je na nalepki vialo drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je 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 2 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.

### Redčenje

- 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.
- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z **2,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje** z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.
- Preden iglo odstranite iz vialo, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 2,2 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene vialo je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- Po redčenju vsebuje viala 2,6 ml, iz česar je mogoče izvleči 10 odmerkov po 0,2 ml.
- Zamašek vialo z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženjem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta.
- Za izvek 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 izvek desetih odmerkov iz ene vialo.
- 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/1/20/1528/024

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. december 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 10. oktober 2022

**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**

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

### Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine (učinkovin)

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
35041 Marburg  
Nemčija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irska

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  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgija

V natisnjem 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).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****NALEPKA NA 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  
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 injicije, 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.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Pred uporabo vsako 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**

Pred redčenjem shranjujte pri od -90 °C do -60 °C v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °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 – 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 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 30 µg po razredčenju

**6. DRUGI PODATKI**

Čas, ko se cepivo zavrže:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**KARTONSKA ŠKATLA (10 vial)**  
**NALEPKA NA ŠKATLI (195 vial)**

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

#### Enoodmerne vial

Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

#### Večodmerne vial

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

#### Enoodmerne vial

10 enoodmernih vial

#### Večodmerne vial

10 večodmernih vial

195 večodmernih vial

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba  
Pred uporabo ne redčite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za več informacij poskenirajte.  
www.comirnatyglobal.com

**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  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Datum izteka uporabnosti pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ : .....

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cepiva ne zamrzujte ponovno. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Večodmerne vial

Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  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**

Enoodmerne vial

EU/1/20/1528/013

Večodmerne vial

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**

Enoodmerne vial

1 odmerek

Večodmerne vial

6 odmerkov 30 µg

**6. DRUGI PODATKI**

Večodmerne vial

Čas, ko se cepivo zavrže:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**KARTONSKA ŠKATLA (10 vial)**  
**NALEPKA NA ŠKATLI (195 vial)**

### 1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje  
otroci, stari od 5 do 11 let  
mRNK cepivo proti COVID-19  
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!



Za več informacij poskenirajte.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Pred uporabo vsako 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**

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju 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 10 µg po razredčenju

**6. DRUGI PODATKI**

Čas, ko se cepivo zavrže:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### KARTONSKA ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje  
otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta  
mRNK cepivo proti COVID-19  
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 injekcije.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za disperzijo za injiciranje  
10 večodmernih vial

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba po redčenju  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za več informacij poskenirajte.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Pred uporabo vsako vialo razredčite z 2,2 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**

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju 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/1/20/1528/010

**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 3 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 3 µg po razredčenju

**6. DRUGI PODATKI**

Čas, ko se cepivo zavrže:

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**KARTONSKA ŠKATLA (10 vial)**  
**NALEPKA NA ŠKATLI (195 vial)**

### **1. IME ZDRAVILA**

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje  
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti  
mRNK cepivo proti COVID-19  
tozinameran/riltozinameran

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.  
En odmerek vsebuje 15 mikrogramov tozinamerana in 15 mikrogramov riltozinamerana.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

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

### **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.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za več informacij poskenirajte.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

### **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  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Datum izteka uporabnosti pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ : .....

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cepiva ne zamrzujte ponovno.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  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/1/20/1528/006 10 večodmernih vial

EU/1/20/1528/007 195 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 Original/Omicron BA.1 15/15 µg injekcija  
mRNK cepivo proti COVID-19  
tozinameran/riltozinameran  
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 15/15 µg

**6. DRUGI PODATKI**

Čas, ko se cepivo zavrže:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**KARTONSKA ŠKATLA (10 vial)**  
**NALEPKA NA ŠKATLI (195 vial)**

### 1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje  
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti  
mRNK cepivo proti COVID-19  
tozinameran/famtozinameran

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 15 mikrogramov tozinamera in 15 mikrogramov famtozinamera.

#### Enoodmerne vial

Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

#### Večoodmerne vial

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

#### Enoodmerne vial

10 enoodmernih vial

#### Večoodmerne vial

10 večoodmernih vial

195 večoodmernih vial

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba  
Pred uporabo ne redčite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za več informacij poskenirajte.  
www.comirnatyglobal.com

**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  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Datum izteka uporabnosti pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ : .....

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cepiva ne zamrzujte ponovno. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Večodmerne vial

Po prvem prebodu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  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**

Enoodmerne vial

EU/1/20/1528/014

Večodmerne vial

EU/1/20/1528/008 10 večodmernih vial

EU/1/20/1528/009 195 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 Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg injekcija  
mRNK cepivo proti COVID-19  
tozinameran/famtozinameran  
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**

Enoodmerne vial

1 odmerek

Večodmerne vial

6 odmerkov 15/15 µg

**6. DRUGI PODATKI**

Večodmerne vial

Čas, ko se cepivo zavrže:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**KARTONSKA ŠKATLA (10 vial)**  
**NALEPKA NA ŠKATLI (195 vial)**

### 1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje  
otroci, stari od 5 do 11 let  
mRNK cepivo proti COVID-19  
tozinameran/famtozinameran

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po redčenju ena viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml.  
En odmerek vsebuje 5 mikrogramov tozinamerana in 5 mikrogramov famtozinamerana.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

### 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!



Za več informacij poskenirajte.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Pred uporabo vsako 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  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Datum izteka uporabnosti pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ : .....

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cepiva ne zamrzujte ponovno.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  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/1/20/1528/011 10 večodmernih vial

EU/1/20/1528/012 195 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 Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg sterilni koncentrat  
mRNK cepivo proti COVID-19  
tozinameran/famtozinameran  
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 5/5 µg po razredčenju

**6. DRUGI PODATKI**

Čas, ko se cepivo zavrže:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### KARTONSKA ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje  
otroci, stari od 5 do 11 let  
mRNK cepivo proti COVID-19  
tozinameran/famtozinameran

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 5 mikrogramov tozinamera in 5 mikrogramov famtozinamera.

##### Enoodmerne vial

Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

##### Večoodmerne vial

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

##### Enoodmerne vial

10 enoodmernih vial

##### Večoodmerne vial

10 večoodmernih vial

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba  
Pred uporabo ne redčite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za več informacij poskenirajte.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP (pri  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Datum izteka uporabnosti pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ : .....

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cepiva ne zamrzujte ponovno.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Večodmerne vial

Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  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**

Enoodmerne vial

EU/1/20/1528/015

Večodmerne vial

EU/1/20/1528/016

**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 Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg injekcija  
mRNK cepivo proti COVID-19  
tozinameran/famtozinameran  
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**

Enoodmerne vial

1 odmerek

Večodmerne vial

6 odmerkov 5/5 µg

**6. DRUGI PODATKI**

Večodmerne vial

Čas, ko se cepivo zavrže:

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **KARTONSKA ŠKATLA**

#### **1. IME ZDRAVILA**

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje  
otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta  
mRNK cepivo proti COVID-19  
tozinameran/famtozinameran

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Po redčenju ena viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml.  
En odmerk vsebuje 1,5 mikrograma tozinamerana in 1,5 mikrograma famtozinamerana.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

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

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za disperzijo za injiciranje  
10 večodmernih vial

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

intramuskularna uporaba po redčenju  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za več informacij poskenirajte.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Pred uporabo vsako vialo razredčite z 2,2 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  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Datum izteka uporabnosti pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ : .....

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cepiva ne zamrzujte ponovno.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  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/1/20/1528/017

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI 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 Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg sterilni koncentrat  
mRNK cepivo proti COVID-19  
tozinameran/famtozinameran  
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 1,5/1,5 µg po razredčenju

**6. DRUGI PODATKI**

Čas, ko se cepivo zavrže:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**KARTONSKA ŠKATLA (10 vial)**  
**NALEPKA NA ŠKATLI (195 vial)**

### 1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje  
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti  
mRNK cepivo proti COVID-19  
rakstozinameran

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 30 mikrogramov rakstozinamerana.

#### Enoodmerne vial

Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

#### Večoodmerne vial

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 injekcije.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

#### Enoodmerne vial

10 enoodmernih vial

#### Večoodmerne vial

10 večoodmernih vial

195 večoodmernih vial

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba  
Pred uporabo ne redčite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za več informacij poskenirajte.  
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP (pri  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Datum izteka uporabnosti pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ : .....

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cepiva ne zamrzujte ponovno. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Večodmerne vial

Po prvem prebodu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  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**

Enoodmerne vial

EU/1/20/1528/018

Večodmerne vial

EU/1/20/1528/019 10 večodmernih vial

EU/1/20/1528/020 195 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 Omicron XBB.1.5 30 µg injekcija  
mRNK cepivo proti COVID-19  
rakstozinameran  
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**

Enoodmerne vial

1 odmerek

Večodmerne vial

6 odmerkov 30 µg

**6. DRUGI PODATKI**

Večodmerne vial

Čas, ko se cepivo zavrže:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### KARTONSKA ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje  
otroci, stari od 5 do 11 let  
mRNK cepivo proti COVID-19  
rakstozinameran

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po redčenju ena viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml.  
En odmerek vsebuje 10 mikrogramov rakstozinamerana.

#### 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

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba po redčenju  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za več informacij poskenirajte.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Pred uporabo vsako 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  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Datum izteka uporabnosti pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ : .....

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cepiva ne zamrzujte ponovno.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  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/1/20/1528/004/021

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI 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 Omicron XBB.1.5 10 µg sterilni koncentrat  
mRNK cepivo proti COVID-19  
rakstozinameran  
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 10 µg po razredčenju

**6. DRUGI PODATKI**

Čas, ko se cepivo zavrže:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### KARTONSKA ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje  
otroci, stari od 5 do 11 let  
mRNK cepivo proti COVID-19  
rakstozinameran

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 10 mikrogramov rakstozinamerana.

##### Enoodmerne vial

Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

##### Večoodmerne vial

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 injekcije.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

##### Enoodmerne vial

10 enoodmernih vial

##### Večoodmerne vial

10 večoodmernih vial

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba  
Pred uporabo ne redčite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za več informacij poskenirajte.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP (pri  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Datum izteka uporabnosti pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ : .....

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cepiva ne zamrzujte ponovno.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Večodmerne vial

Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  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**

Enoodmerne vial

EU/1/20/1528/022

Večodmerne vial

EU/1/20/1528/023

**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 Omicron XBB.1.5 10 µg injekcija  
mRNK cepivo proti COVID-19  
rakstozinameran  
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**

Enoodmerne vial  
1 odmerek

Večodmerne vial  
6 odmerkov 10 µg

**6. DRUGI PODATKI**

Večodmerne vial  
Čas, ko se cepivo zavrže:

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### KARTONSKA ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje  
otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta  
mRNK cepivo proti COVID-19  
rakstozinameran

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po redčenju ena viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml.  
En odmerek vsebuje 3 mikrograme rakstozinamerana.

#### 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

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba po redčenju  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!



Za več informacij poskenirajte.  
[www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

Pred uporabo vsako vialo razredčite z 2,2 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  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

Datum izteka uporabnosti pri  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ : .....

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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cepiva ne zamrzujte ponovno.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju shranjujte pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  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/1/20/1528/024

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI 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 Omicron XBB.1.5 3 µg sterilni koncentrat  
mRNK cepivo proti COVID-19  
rakstozinameran  
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 3 µg po razredčenju

**6. DRUGI PODATKI**

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 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 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.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **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 tega cepiva;
- 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. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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.

Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunsko oslabiljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabiljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty. 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 dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, in otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **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 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej. Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty

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, otekline,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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,
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **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 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  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 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 48 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. Nekorabljeno 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 mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) 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 odstranljivo 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  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
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
- **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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Comirnaty dajte intramuskularno po redčenju (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

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

- **Preverite**, ali ima viala **vijolično plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- 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 48 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.

### Redčenje

- Pred redčenjem vialo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Pred redčenjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste, motne, amorfne delce.
- 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.
- Preden iglo odstranite iz vialo, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,8 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene viala je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,3 ml**

- 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 neuporabljeno cepivo zavržite v 6 urah od redčenja.

#### **Odstranjevanje**

Neuporabljeno 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 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 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.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **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 tega cepiva;
- 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 oslabilen 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. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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.

Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunsko oslabiljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabiljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty. 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 dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **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 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty.

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, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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,
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **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 pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Enoodmerne vial: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih 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 2 urah, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Večoodmerne vial: 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, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Odtaljene vial: 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 vial 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.

Odprte vial: 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 mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje tozinameran.
  - Enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 30 mikrogrami tozinamerala.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami tozinamerala.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)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:

- enoodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.

Velikosti pakiranja z večodmernimi vialami: 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

Puurs-Sint-Amands, 2870

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
- **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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

#### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Comirnaty dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

## Sledljivost

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

## Navodila za rokovanje pred uporabo

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

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viala: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večodmerne viala: pakiranje z 10 večodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

## Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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.
  - Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
    - Enoodmerne viala
      - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
      - Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
    - Večodmerne viala
      - Ena večodmerna viala vsebuje 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 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.
- 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.

## Navodilo za uporabo

### Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje otroci, stari od 5 do 11 let mRNK cepivo proti COVID-19 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 bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri svojem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim 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 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.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### **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 otrokovim 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 tega cepiva;

- 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 pojavila v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je vaš otrok imunsko oslabiljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

### **Otroci**

Cepivo Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 5 let.

Za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty**

Obvestite otrokovega 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 otrokovemu 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 otrokovo sposobnost upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

### 3. Kako se daje cepivo Comirnaty

Cepivo Comirnaty se po redčenju daje v obliki injekcije 0,2 ml v mišico otrokove nadlahti.

Otrok bo prejel 1 injekcijo, ne glede na to, ali je cepivo proti COVID-19 prejel že prej.

Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty, se posvetujte z otrokovim 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, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

- siljenje na bruhanje, bruhanje,
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri starostni skupini od 5 do 11 let),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri svojem otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim 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 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 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 zavrzite.

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 mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) 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 odstranljivo 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  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
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
- **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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

#### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Comirnaty dajte intramuskularno po redčenju (en odmerek po 0,2 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

#### Sledljivost

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

#### Navodila za rokovanje pred uporabo

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



- **Preverite**, ali ima viala **oranžno plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (otroci, stari od 5 do 11 let).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala 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 viala povsem odtaljene.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto viala do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

### Redčenje

- 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.
- 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.
- Preden iglo odstranite iz viala, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,3 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene viala je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- 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 zloženecem 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.

## Navodilo za uporabo

### Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta mRNK cepivo proti COVID-19 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 bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri svojem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim 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 SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se daje dojenčkom in otrokom, starim od 6 mesecev do 4 leta.

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.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### **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 otrokovim 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 tega cepiva;

- 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. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

### **Otroci**

Cepivo Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare od 5 let do 11 let.

Za otroke, stare od 5 let do 11 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty**

Obvestite otrokovega 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**

Cepivo Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje ni namenjeno posameznikom, starejšim od 5 let.

Za podrobnosti za uporabo pri posameznikih, starejših od 5 let, glejte navodilo za uporabo za te formulacije.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na otrokovo sposobnost upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

## **3. Kako se daje cepivo Comirnaty**

Če je vaš dojenček star od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev, bo prejel cepivo Comirnaty po redčenju v obliki injekcije 0,2 ml v mišico stegna. Če je vaš dojenček ali otrok star 1 leto ali več, bo

prejel cepivo Comirnaty po redčenju v obliki 0,2-ml injekcije v mišico stegna ali v mišico nadlahti.

Če vaš otrok ni prejel primarne serije cepljenja proti COVID-19 ali če v preteklosti ni bil okužen s COVID-19, bo prejel največ 3 injekcije (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo). Priporočljivo je, da drugi odmerek prejme 3 tedne po prvem odmerku, ki mu sledi tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku, da se zaključi primarna serija.

Če je vaš otrok že prej prejel primarno serijo cepljenja ali je že prebolel COVID-19, bo prejel 1 injekcijo. Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če bo vaš otrok med posameznimi odmerki primarne serije dopolnil 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 3 mikrogramov.

Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty.

### **Zamenljivost**

Vaš otrok lahko prejme bodisi cepivo Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ali Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ali kombinacijo) za primarno serijo. Vaš otrok ne sme dobiti števila odmerkov, ki je večje od skupnega števila odmerkov, potrebnih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko otroku da samo enkrat.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty, se posvetujte z otrokovim 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

- razdražljivost (pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti),
- mesto injiciranja: bolečina/občutljivost, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- zaspanost (pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti),
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepkih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

- siljenje na bruhanje, bruhanje,
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri starostni skupini od 6 mesecev do 11 let),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ('pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti) ali srbenje,
- zmanjšan apetit ('zelo pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti),
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri svojem otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim 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 ovojninii 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 ovojninii 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 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 2 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 ovojninii 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 °C do 30 °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 mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje tozinameran. Po redčenju viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml s po 3 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 rjavo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 10 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  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
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
- **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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

#### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Če otrok ni zaključil primarne serije cepljenja proti COVID-19 ali nima predhodne okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi, mu cepivo Comirnaty dajte intramuskularno po redčenju kot primarno serijo največ 3 odmerkov (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo cepljenja) (po 0,2 ml); drugi odmerek dajte 3 tedne po prvem odmerku, čemur sledi tretji odmerek, dan vsaj 8 tednov po drugem odmerku, da dokončate primarno serijo cepljenja.

Če je otrok zaključil primarno serijo cepljenja proti COVID-19 ali ima predhodno okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi, mu cepivo Comirnaty dajte intramuskularno po redčenju kot enkratni odmerek 0,2 ml. Če je bil posameznik predhodno že cepljen s cepivom proti COVID-19, naj prejme odmerek cepiva Comirnaty vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

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

- **Preverite**, ali ima viala **rjavo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pakiranje z 10 vialami se odtali v 2 urah. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Redčenje

- 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.
- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z **2,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje** z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.
- Preden iglo odstranite iz viala, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 2,2 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene viala je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- 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 zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta.
- 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.

## Navodilo za uporabo

### Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje odrasli in mladostniki od 12. leta starosti mRNK cepivo proti COVID-19 tozinameran/riltozinameran

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

#### **1. Kaj je cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2. Daje se odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 je predvideno samo za posameznike, ki so predhodno prejeli vsaj primarno serijo cepljenja proti COVID-19.

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 Original/Omicron BA.1 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1**

##### **Cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 tega cepiva;
- 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. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 Original/Omicron BA.1 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 bo pri imunsko oslabiljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabiljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1. 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 Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev ali več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1**

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.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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 Original/Omicron BA.1 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 Original/Omicron BA.1

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 je predvideno samo za posameznike, ki so predhodno prejeli vsaj primarno serijo cepljenja proti COVID-19.

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 se sme dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva COVID-19.

Glede primernosti in časa dajanja poživitvenega odmerka se posvetuje z zdravstvenim delavcem.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Za podrobnosti glede primarne serije cepiljenja pri posameznikih, starih 12 let in več, glejte navodilo za uporabo za te formulacije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 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, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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,
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **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 Original/Omicron BA.1**

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 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 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Ko viale 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 viale 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 prebodu je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neuporabljeno cepivo zavržite.

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 Original/Omicron BA.1

- Učinkovini mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenujeta tozinameran in riltozinameran. Viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 15 mikrogrami tozinamerala (Original) in 15 mikrogrami riltozinamerala (Omicron BA.1) na odmerek.
- 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 Original/Omicron BA.1 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 odstranljivo 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  
Puurs-Sint-Amunds, 2870  
Belgija

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

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς 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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 je 0,3 ml in se daje intramuskularno.

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 je indicirano samo za posameznike, ki so predhodno prejeli vsaj primarno serijo cepljenja proti COVID-19.

Med dajanjem cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 in zadnjim odmerkom cepiva proti COVID-19 morajo miniti vsaj 3 meseci.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C; viala z 10 odmerki se lahko odtaljuje do 6 ur. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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.
- Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1.  
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.
- 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 ustrezn datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavržite v 12 urah od prvega prebodenja.

### Odstranjevanje

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



## Navodilo za uporabo

### **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje odrasli in mladostniki od 12. leta starosti mRNK cepivo proti COVID-19 tozinameran/famtozinameran**

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

#### **1. Kaj je cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2. Daje se 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 Original/Omicron BA.4-5 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

##### **Cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 tega cepiva;
- 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. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 Original/Omicron BA.4-5 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bo pri imunsko oslabiljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabiljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. 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 Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev ali več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

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.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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 Original/Omicron BA.4-5 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojele, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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,
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **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 Original/Omicron BA.4-5**

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 pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Enoodmerne vial: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih 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 2 urah, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Večoodmerne vial: 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, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Odtaljene vial: ko vial 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 vial 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.

Odprte vial: 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. Neparabljeno 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 Original/Omicron BA.4-5

- Učinkovini mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenujeta tozinameran in famtozinameran.
  - Enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 15 mikrogrami tozinamerana (Original) in 15 mikrogrami famtozinamerana (Omicron BA.4-5) na odmerek.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 15 mikrogrami tozinamerana (Original) in 15 mikrogrami famtozinamerana (Omicron BA.4-5) na odmerek.
- 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 Original/Omicron BA.4-5 in vsebina pakiranja

Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v:

- enoodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.

Velikosti pakiranja z večodmernimi vialami: 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

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgija

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

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς 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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

#### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dajte intramuskularno kot enkratno odmerok 0,3 ml, ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viala: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večoodmerne viala: pakiranje z 10 večoodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večoodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viala
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
  - Večoodmerne viala
    - Ena večoodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

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.

- 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.

## Navodilo za uporabo

### Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje

#### otroci, stari od 5 do 11 let mRNK cepivo proti COVID-19

tozinameran/famtozinameran

▼ 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 bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri svojem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim 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 Original/Omicron BA.4-5 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Kako se daje cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2. Daje se 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 Original/Omicron BA.4-5 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da bi vaš otrok zbolel za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

##### **Vaš otrok cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 otrokovim 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 tega cepiva;
- 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 pojavila v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 Original/Omicron BA.4-5 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je otrok imunsko oslabiljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

### **Otroci**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 5 let.

Za dojenčke in otroke, stare 6 mesecev do 4 leta, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

Obvestite otrokovega 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 otrokovemu zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden ga cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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 Original/Omicron BA.4-5 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 otrokovo sposobnost upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

### **3. Kako se daje cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se po redčenju daje v obliki injekcije 0,2 ml v mišico otrokove nadlahti.

Otrok bo prejel 1 injekcijo, ne glede na to, ali je cepivo proti COVID-19 prejel že prej.

Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

- siljenje na bruhanje, bruhanje,
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri starostni skupini od 5 do 11 let),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri svojem otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim 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 Original/Omicron BA.4-5**

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 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 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 zavrzite.

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 Original/Omicron BA.4-5

- Učinkovini mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenujeta tozinameran in famtozinameran. Po redčenju viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml s po 5 mikrogrami tozinamerana (Original) in 5 mikrogrami famtozinamerana (Omicron BA.4-5) na odmerek.
- 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 Original/Omicron BA.4-5 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 odstranljivo 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  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
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
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500

- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **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
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

#### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dajte intramuskularno po redčenju kot enkratni odmerek 0,2 ml, ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

#### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **oranžno plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (otroci, stari od 5 do 11 let).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala 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 viala povsem odtaljene.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Redčenje

- 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.
- 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.
- Preden iglo odstranite iz viala, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,3 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene viala je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **Po redčenju** shranjujete 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 odmerkov 0,2 ml

- 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 zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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.

## Navodilo za uporabo

### Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje otroci, stari od 5 do 11 let mRNK cepivo proti COVID-19 tozinameran/famtozinameran

▼ 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 bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri svojem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim 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 Original/Omicron BA.4-5 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Kako se daje cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2. Daje se 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 Original/Omicron BA.4-5 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da bi vaš otrok zbolel za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

##### **Vaš otrok cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 otrokovim 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 tega cepiva;
- 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 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 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. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 Original/Omicron BA.4-5 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je otrok imunsko oslabiljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

### **Otroci**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 5 let.

Za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

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

### **Nosečnost in dojenje**

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

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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 Original/Omicron BA.4-5 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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



otrokovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

### 3. Kako se daje cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico otrokove nadlahti.

Otrok bo prejel 1 injekcijo, ne glede na to, ali je cepivo proti COVID-19 prejel že prej.

Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

- siljenje na bruhanje, bruhanje,
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri starosti od 5 do 11 let),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri svojem otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim 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 Original/Omicron BA.4-5**

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 pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Enoodmerne vial: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih 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 2 urah, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Večoodmerne vial: 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, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Odtaljene vial: 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 vial 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.

Odprte vial: 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. Neparabljeno 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 Original/Omicron BA.4-5

- Učinkovini mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenujeta tozinameran in famtozinameran.
  - Enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 5 mikrogrami tozinamera (Original) in 5 mikrogrami famtozinamera (Omicron BA.4-5) na odmerek.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 5 mikrogrami tozinamera (Original) in 5 mikrogrami famtozinamera (Omicron BA.4-5) na odmerek.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)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 Original/Omicron BA.4-5 in vsebina pakiranja

Cepivo je bistra do nekoliko opalescentna disperzija (pH: 6,9–7,9) v:

- enoodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.

Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 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

Puurs-Sint-Amands, 2870

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
- **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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dajte intramuskularno kot enkratno odmerek 0,3 ml, ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje** (otroci, stari od 5 do 11 let).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je 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. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viala: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večoodmerne viala: pakiranje z 10 večoodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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 bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večoodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viala
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
  - Večoodmerne viala
    - Ena večoodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za otroke, stare od 5 do 11 let.

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.

- 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**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## Navodilo za uporabo

### Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta mRNK cepivo proti COVID-19 tozinameran/famtozinameran

▼ 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 bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri svojem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim 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 Original/Omicron BA.4-5 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Kako se daje cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Daje se dojenčkom in otrokom, starim od 6 mesecev do 4 leta.

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 Original/Omicron BA.4-5 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da bi vaš otrok zbolel za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**

##### **Vaš otrok cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 otrokovim 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 tega cepiva;

- 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. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 Original/Omicron BA.4-5 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

### Otroci

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare od 5 let do 11 let.

Za otroke, stare od 5 let do 11 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### Druga zdravila in cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Obvestite otrokovega 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

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje ni namenjeno posameznikom, starejšim od 5 let.

Za podrobnosti za uporabo pri posameznikih, starejših od 5 let, glejte navodilo za uporabo za te formulacije.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na otrokovo sposobnost upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

## 3. Kako se daje cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Če je vaš dojenček star od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev, bo prejel cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 po redčenju v obliki injekcije 0,2 ml v mišico stegna. Če je vaš dojenček ali



otrok star 1 leto ali več, bo prejel cepivo Comirnaty po redčenju v obliki 0,2-ml injekcije v mišico stegna ali v mišico nadlahti.

Če vaš otrok ni prejel primarne serije cepljenja proti COVID-19 ali če v preteklosti ni bil okužen s COVID-19, bo prejel največ 3 injekcije (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo). Priporočljivo je, da drugi odmerek prejme 3 tedne po prvem odmerku, ki mu sledi tretji odmerek, vsaj 8 tednov po drugem odmerku, da se zaključi primarna serija.

Če je vaš otrok že prej prejel primarno serijo cepljenja ali je že prebolel COVID-19, bo prejel 1 injekcijo. Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če bo vaš otrok med posameznimi odmerki primarne serije dopolnil 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 3 mikrogramov.

Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

### **Zamenljivost**

Vaš otrok lahko prejme bodisi cepivo Comirnaty ali cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (ali kombinacijo obeh) za primarno serijo. Vaš otrok ne sme dobiti števila odmerkov, ki je večje od skupnega števila odmerkov, potrebnih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko otroku da samo enkrat.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

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

- razdražljivost (pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti),
- mesto injiciranja: bolečina/občutljivost, oteklina,
- utrujenost,
- glavobol,
- zaspanost (pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti),
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

- siljenje na bruhanje, bruhanje,
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri starostni skupini od 6 mesecev do 11 let),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ('pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti) ali srbenje,
- zmanjšan apetit ('zelo pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti),
- omotica,

- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri svojem otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim 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 Original/Omicron BA.4-5**

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 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 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Ko viale 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 vialo za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C 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 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neuporabljeno cepivo zavržite.

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

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo 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 Original/Omicron BA.4-5

- Učinkovini v mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenujeta tozinameran in famtozinameran. Po redčenju viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml s po 1,5 mikrograma tozinamerala (Original) in 1,5 mikrograma famtozinamerala (Omicron BA.4-5) na odmerek.
- 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 Original/Omicron BA.4-5 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 rjavo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 10 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  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
Belgija

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

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς 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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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**

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

#### **Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Če otrok ni zaključil primarne serije cepljenja proti COVID-19 ali nima predhodne okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi, mu cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dajte intramuskularno po redčenju kot primarno serijo največ 3 odmerkov (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo cepljenja) (po 0,2 ml); drugi odmerek dajte 3 tedne po prvem odmerku, čemur sledi tretji

odmerek, dan vsaj 8 tednov po drugem odmerku, da dokončate primarno serijo cepljenja.

Če je otrok zaključil primarno serijo cepljenja proti COVID-19 ali ima predhodno okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi, mu cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dajte intramuskularno po redčenju kot enkratni odmerek 0,2 ml. Če je bil posameznik predhodno že cepljen s cepivom proti COVID-19, naj prejme odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **rjavo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pakiranje z 10 vialami se odtali v 2 urah. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto viala do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

### Redčenje

- 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.
- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z **2,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje** z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.
- Preden iglo odstranite iz viala, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 2,2 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene viala je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- 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 zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta.

- Za izvlek 10 odmerkov iz ene vial 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 vial.
- 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 zavrzite.
- Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od redčenja.

### **Odstranjevanje**

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

## Navodilo za uporabo

### Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje odrasli in mladostniki od 12. leta starosti mRNK cepivo proti COVID-19 rakstozinameran

▼ 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 Omicron XBB.1.5 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

##### **Cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 tega cepiva;

- 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 oslabilen 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. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 Omicron XBB.1.5 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. 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 Omicron XBB.1.5 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

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.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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 Omicron XBB.1.5 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 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, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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,
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po pozitivnem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **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 Omicron XBB.1.5**

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 pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Enoodmerne vial: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih 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 2 urah, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Večodmerne vial: 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, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Odtaljene vial: 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 vial 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.

Odrpte viale: po prvem prebodu je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neuporabljeno cepivo zavržite.

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 Omicron XBB.1.5

- Učinkovina mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje rakstozinameran.
  - Enodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 30 mikrogrami rakstozinamerana.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami rakstozinamerana.
- 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 Omicron XBB.1.5 in vsebina pakiranja

Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v:

- enodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enodmernimi vialami: 10 vial.

Velikosti pakiranja z večodmernimi vialami: 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

Puurs-Sint-Amands, 2870

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
- **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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L., Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viala: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večoodmerne viala: pakiranje z 10 večoodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večoodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viala
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
  - Večoodmerne viala
    - Ena večoodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

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.

- 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.

## Navodilo za uporabo

### **Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje otroci, stari od 5 do 11 let mRNK cepivo proti COVID-19 rakstozinameran**

▼ 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 bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri svojem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim 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 Omicron XBB.1.5 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da bi vaš otrok zbolel za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

##### **Vaš otrok cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 otrokovim 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 tega cepiva;

- 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. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 Omicron XBB.1.5 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

### **Otroci**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 5 let.

Za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

Obvestite otrokovega 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 otrokovemu zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden ga cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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 Omicron XBB.1.5 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 se lahko uporablja med dojenjem.

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 otrokovo sposobnost upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

## **3. Kako se daje cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 se po redčenju daje v obliki injekcije 0,2 ml v mišico otrokove nadlahti.

Otrok bo prejel 1 injekcijo, ne glede na to, ali je cepivo proti COVID-19 prejel že prej.

Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 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, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

- siljenje na bruhanje, bruhanje,
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri starostni skupini od 5 do 11 let),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.



**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri svojem otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim 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 Omicron XBB.1.5**

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 ovojninii 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 ovojninii 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 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 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 ovojninii 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 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neuporabljeno 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 Omicron XBB.1.5

- Učinkovina mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje rakstozinameran. Po redčenju viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml s po 10 mikrogrami rakstozinamerana.
- 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 Omicron XBB.1.5 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 odstranljivo 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  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
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
- **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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

#### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dajte intramuskularno po redčenju (en odmerek po 0,2 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **oranžno plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramov)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (otroci, stari od 5 do 11 let).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala 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 viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Redčenje

- 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.
- 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.
- Preden iglo odstranite iz viala, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,3 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene viala je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- 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 zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 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**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## Navodilo za uporabo

### Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje otroci, stari od 5 do 11 let mRNK cepivo proti COVID-19 rakstozinameran

▼ 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 otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim 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 Omicron XBB.1.5 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek disperzija 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 Omicron XBB.1.5 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da vaš otrok zboli za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

##### **Vaš otrok cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sme dobiti**

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

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden otroku dajo cepivo, se pogovorite z otrokovim 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 tega cepiva;
- 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 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 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. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 Omicron XBB.1.5 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

### **Otroci**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 5 let.

Za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

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

### **Nosečnost in dojenje**

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

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim 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 Omicron XBB.1.5 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 otrokovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

### **3. Kako se daje cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico otrokove nadlahti.

Otrok bo prejel 1 injekcijo, ne glede na to, ali je cepivo proti COVID-19 prejel že prej.

Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 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, otekline,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

- siljenje na bruhanje, bruhanje,
- rdečina na mestu injiciranja ("zelo pogosti" pri starosti od 5 do 11 let),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim 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 Omicron XBB.1.5**

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 pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Enoodmerne vial: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih 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 2 urah, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Večoodmerne vial: 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, posamezne vial pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) v 30 minutah.

Odtaljene vial: ko vial 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 vial 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.

Odprte vial: 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. Neprabljeno cepivo zavržite.

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 Omicron XBB.1.5

- Učinkovina mRNA cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje rakstozinameran.
  - Enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 10 mikrogrami rakstozinamerana na odmerek.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 10 mikrogrami rakstozinamerana na odmerek.
- 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 Omicron XBB.1.5 in vsebina pakiranja

Cepivo je bistra do nekoliko opalescentna disperzija (pH: 6,9–7,9) v:

- enoodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial

Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 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

Puurs-Sint-Amands, 2870

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
- **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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dajte intramuskularno kot enkratni odmerek 0,3 ml, ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramov)/odmerek disperzija za injiciranje** (otroci, stari od 5 do 11 let).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viala: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večoodmerne viala: pakiranje z 10 večoodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Priprava odmerkov 0,3 ml

- 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 bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večoodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viala
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
  - Večoodmerne viala
    - Ena večoodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viala z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za otroke, stare od 5 do 11 let.

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.

- 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**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## Navodilo za uporabo

### **Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta mRNK cepivo proti COVID-19 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 bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri svojem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim 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 Omicron XBB.1.5 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se daje dojenčkom in otrokom, starim od 6 mesecev do 4 leta.

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 Omicron XBB.1.5 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da bi vaš otrok zbolel za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

##### **Vaš otrok cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 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 otrokovim 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 tega cepiva;
- 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 pojavila v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. 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 Omicron XBB.1.5 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

### **Otroci**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare od 5 let do 11 let.

Za otroke, stare od 5 let do 11 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

Obvestite otrokovega 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**

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogrami/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje ni namenjeno posameznikom, starejšim od 5 let.

Za podrobnosti za uporabo pri posameznikih, starejših od 5 let, glejte navodilo za uporabo za te formulacije.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na otrokovo sposobnost upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

## **3. Kako se daje cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5**

Če je vaš dojenček star od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev, bo prejel cepivo Comirnaty Omicron

XBB.1.5 po redčenju v obliki injekcije 0,2 ml v mišico stegna. Če je vaš dojenček ali otrok star 1 leto ali več, bo prejel cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po redčenju v obliki 0,2-ml injekcije v mišico stegna ali v mišico nadlahti.

Če vaš otrok ni prejel primarne serije cepljenja proti COVID-19 ali če v preteklosti ni bil okužen s COVID-19, bo prejel največ 3 injekcije (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo). Priporočljivo je, da drugi odmerek prejme 3 tedne po prvem odmerku, ki mu sledi tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku, da se zaključi primarna serija.

Če je vaš otrok že prej prejel primarno serijo cepljenja ali je že prebolel COVID-19, bo prejel 1 injekcijo. Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če bo vaš otrok med posameznimi odmerki primarne serije dopolnil 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 3 mikrogramov.

Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

### **Zamenljivost**

Vaš otrok lahko prejme bodisi cepivo Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ali Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ali kombinacijo) za primarno serijo. Vaš otrok ne sme dobiti števila odmerkov, ki je večje od skupnega števila odmerkov, potrebnih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko otroku da samo enkrat.

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

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

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

- razdražljivost (pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti),
- mesto injiciranja: bolečina/občutljivost, oteklina,
- utrujenost,
- glavobol,
- zaspanost (pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti),
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

- siljenje na bruhanje, bruhanje,
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri starostni skupini od 6 mesecev do 11 let),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

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

- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ('pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti) ali srbenje,



- zmanjšán apetit ('zelo pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do < 2 leti),
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 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),
- zmanjšán občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri svojem otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim 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 Omicron XBB.1.5**

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 °C do –60 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viala pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Ko viala vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °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 °C do 8 °C, ko je treba cepivo zavreči. Odtaljenega cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte vialo za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C 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 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neuporabljeno cepivo zavržite.

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

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo 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 Omicron XBB.1.5

- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje rakstozinameran. Po redčenju viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml s po 3 mikrogrami rakstozinamerana.
- 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 Omicron XBB.1.5 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 rjavo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 10 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  
Puurs-Sint-Amands, 2870  
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
- **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
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **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**

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



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

---

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Če otrok ni zaključil primarne serije cepljenja proti COVID-19 ali nima predhodne okužbe s SARS-CoV-2 v anamnezi, mu cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dajte intramuskularno po redčenju kot primarno serijo največ 3 odmerkov (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo

cepljenja) (po 0,2 ml); drugi odmerek dajte 3 tedne po prvem odmerku, čemur sledi tretji odmerek, dan vsaj 8 tednov po drugem odmerku, da dokončate primarno serijo cepljenja.

Če je otrok zaključil primarno serijo cepljenja proti COVID-19 ali ima predhodno okužbo s SARS-CoV-2 v anamnezi, mu cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 dajte intramuskularno po redčenju kot enkratni odmerek 0,2 ml. Če je bil posameznik predhodno že cepljen s cepivom proti COVID-19, naj prejme odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

### Sledljivost

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

### Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **rjavo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogrami)/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta).
- Če je na nalepki viala drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pakiranje z 10 vialami se odtali v 2 urah. Pred uporabo se prepričajte, da so viala povsem odtaljene.
- Ko viala premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viala 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 viala 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.

### Redčenje

- 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.
- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z **2,2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje** z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.
- Preden iglo odstranite iz viala, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 2,2 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- 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.
- Razredčene viala je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja**.
- **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 odmerkov 0,2 ml

- 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 zloženecem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 4 leta.

- Za izvlek 10 odmerkov iz ene vial 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 vial.
- 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 zavrzite.
- Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od redčenja.

### **Odstranjevanje**

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