PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ne razrjeđivati prije primjene.

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5

Oblik cjepiva	**Spremnik**	**Doza(e) po spremniku (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6)**	**Sadržaj po dozi**
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju	jednodozna bočica (sivi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	Jedna doza (0,3 ml) sadrži 30 mikrograma rakstozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.
	višedozna bočica (2,25 ml) (sivi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	napunjena štrcaljka	1 doza od 0,3 ml	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju	jednodozna bočica (plavi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	Jedna doza (0,3 ml) sadrži 10 mikrograma rakstozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.
	višedozna bočica (2,25 ml) (plavi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	

Rakstozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron XBB.1.5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju.

Cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju bijela je do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

Cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju bistra je do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Omicron XBB.1.5 disperzija za injekciju indiciran je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 5 godina i starijih.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml osobama u dobi od 12 godina i starijima bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina)
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml djeci u dobi od 5 do 11 godina bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirane osobe
Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starija populacija
Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od 65 godina i starijih.

Način primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 disperzija za injekciju mora se primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6). Ne razrjeđivati prije primjene.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

Jednodozne bočice
Jedna jednodozna bočica cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.
- Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Višedozne bočice
Jedna višedozna bočica cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Napunjene štrcaljke
- Jedna jednodozna napunjena štrcaljka cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.
- Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite cijeli sadržaj.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija
Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis
Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima i njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću
Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti
Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi
Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe
Sigurnost i imunogenost ovog cjepiva procijenjene su u ograničenog broja imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite
Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva
Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju može se primjenjivati istodobno s cjepivom protiv sezonske gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati istodobno s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati istodobno s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv RSV-a i visokom dozom cjepiva protiv gripe.

Različita cjepiva koja se daju injekcijom moraju se primijeniti na različita mjesta.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće.

Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja o primjeni cjepiva Comirnaty u trudnih ispitanica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 izveden je iz podataka o prethodnom cjepivu Comirnaty.

Prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty
Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty 10 µg, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebom kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5

do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 50%), glavobolja (> 30%), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije (≥ 20%), mialgija, zimica i proljev (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja
U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 2408 djece u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5,3 do 19,4 mjeseca) nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023. (medijan trajanja praćenja 6,4 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepljenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina nakon docjepljivanja bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 30%), glavobolja (> 20%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgija i pireksija (> 20 %).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze
U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebom kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgija (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja
Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je ≥ 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgija (> 20%).

U ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen ≥ 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon daljnjeg docjepljivanja
O sigurnosti docjepljivanja cjepivom Comirnaty ispitanika u dobi od 12 godina i starijih zaključeno je na temelju podataka o sigurnosti docjepljivanja cjepivom Comirnaty iz ispitivanja u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih.

Podskupina od 325 odraslih u dobi od 18 do ≤ 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty 90 do 180 dana nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty iznosio je 1,4 mjeseca do datuma prestanka prikupljanja podataka, 11. ožujka 2022. Najčešće nuspojave u tih ispitanika bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 70%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija i zimica (> 20%) te artralgija (> 10%).

Podskupina od 305 odraslih u dobi > 55 godina iz ispitivanja 4 (faze 3) koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty 5 do 12 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty iznosio je najmanje 1,7 mjeseci do datuma prestanka prikupljanja podataka, 16. svibnja 2022. Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty (treća doza). Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od > 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%), mialgija i zimica (> 10%).

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19
U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 6,3 mjeseca.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%) i bol u mišićima (> 10%).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)

U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 50%), glavobolja (> 40%), bol u mišićima (> 20%), zimica (> 10%) i bol u zglobovima (> 10%).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja i iskustva nakon dobivanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija[a]
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija[b], angioedem[b])
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica[d]; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca[c]
	nepoznato	parestezija[d], hipoestezija[d]
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis[d]; perikarditis[d]
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev[d]
	često	mučnina, povraćanje[d,j]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem[d]
	vrlo često	artralgija; mialgija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	bol u udovima[e]
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje[i]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; umor; zimica; pireksija[f], oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije[h]
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo[d]; oticanje lica[g]

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze (≤ 2,8%) nego nakon primarnih doza cjepiva (≤ 0,9%).
b. Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.
c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
h. Učestalost crvenila na mjestu primjene injekcije bila je veća (vrlo često) u djece u dobi od 5 do 11 godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 5 i više godina.
i. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.
j Prema kategoriji učestalosti, povraćanje je bilo vrlo često u trudnica u dobi od 18 i više godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 5 do 18 godina.

Posebne populacije

Novorođenčad trudnih ispitanica – nakon 2 doze cjepiva Comirnaty
Ispitivanje C4591015 (ispitivanje 9) bilo je placebom kontrolirano ispitivanje faze 2/3 u kojem je procijenjeno ukupno 346 trudnih ispitanica koje su primile cjepivo Comirnaty (n = 173) ili placebo (n = 173). Novorođenčad (Comirnaty n = 167 ili placebo n = 168) je procjenjivana u razdoblju do 6 mjeseci. Nisu pronađeni razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti koji bi se mogli pripisati cijepljenju majke cjepivom Comirnaty.

Imunokompromitirani ispitanici (odrasli i djeca)
U ispitivanju C4591024 (ispitivanje 10), ukupno su 124 imunokompromitirana ispitanika u dobi od 2 i više godina primila cjepivo Comirnaty (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost pri istodobnoj primjeni drugog cjepiva

Istodobna primjena s cjepivom protiv sezonske gripe
U ispitivanju 8, ispitivanju faze 3, ispitanici u dobi od 18 do 64 godine koji su primili Comirnaty primijenjen istodobno s četverovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv sezonske gripe pa 1 mjesec poslije placebo uspoređeni su s ispitanicima koji su primili inaktivirano cjepivo protiv gripe s placebom pa 1 mjesec poslije samo Comirnaty (n = 553 naprema 564 ispitanika).

Istodobna primjena s pneumokoknim konjugiranim cjepivom
U ispitivanju 11 (B7471026), ispitivanju faze 3, ispitanici u dobi od 65 i više godina koji su bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primijenjenim istodobno s 20-valentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom (20vPNC) (n = 187) uspoređeni su s ispitanicima koji su primili samo Comirnaty (n = 185).

Istodobna primjena s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv RSV-a ili s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv RSV-a i visokom dozom cjepiva protiv gripe
U ispitivanju 12 (C5481001), ispitivanju faze 1/2, ispitanici u dobi od 65 i više godina koji su istodobno primili cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i cjepivo protiv RSV-a u jednu ruku plus visoku dozu četverovalentnog cjepiva protiv gripe (n = 158) ili placebo (n = 157) u suprotnu ruku uspoređeni su s ispitanicima koji su primili pojedinačna cjepiva primijenjena s placebom.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis
Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI: 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI: 0,37 – 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi primjene doza cjepiva Comirnaty koje su bile više od preporučenih. Uglavnom, štetni događaji zabilježeni uz predoziranje bili su slični poznatom profilu nuspojava cjepiva Comirnaty.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepljenje i bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primili su docjepnu dozu (četvrta doza) cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjepiva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		**Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze**		**Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**Vrijeme uzimanja uzorka[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMR[d] (95% CI[d])**
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa upotrebom modela linearne regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepna skupina.
e. SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama seroloških odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 4).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama seroloških odgovora (tablica 4).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 5).

Tablica 4. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty u podskupini ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**n[a]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**GMR[c] (95% CI[c])**	**GMR[c] (95% CI[c])**
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	-	-	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)[g]
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[j])**	**Razlika[k] (95% CI[l])**	**Razlika[k] (95% CI[l])**
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa ≥ 4 × LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobna skupina.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
f. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
g. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a ≥ 0,8.
h. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
i. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
j. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
k. Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
l. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -10%.
n. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -5%.

Tablica 5. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 —prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzorka[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	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)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studenove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 1/2/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepljenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključenja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze

U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m^2, kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 18 198 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)[e]**
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.

b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.

c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.

e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebom iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanima s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebom kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 20 998 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	Djelotvornost cjepiva % (95% CI[e])
svi ispitanici[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
f. Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebom, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19
Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 8) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])	**Placebo slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[c])**
nakon 1. doze[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom ≤ 93% pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotočnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane

ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.

e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres,* GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebom za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 9. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 9. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza N[a] = 1305 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)**
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.

b. n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.

c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

d. n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunosnih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunosnim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunosne usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine

(djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 10.

Tablica 10. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19		od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina	
		10 µg/doza od 5 do 11 godina N[a] = 264	30 µg/doza od 16 do 25 godina N[a] = 253		
	Vremenska točka[b]	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMR[d] (95% CI[d])**	**Postigli cilj imunosne usporedivosti[e] (D/N)**
Geometrijska srednja vrijednost 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela[f] (GMT[c])	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremenska točka[b]	**n[g] (%) (95% CI[h])**	**n[g] (%) (95% CI[h])**	**Razlika %[i] (95% CI[j])**	**Postigli cilj imunosne usporedivosti[k] (D/N)**
Stopa seroloških odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela[f]	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja ≥ 4 × LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
b. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.

d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
e. Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,8.
f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
i. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja
Učinkovitost docjepljivanja cjepivom Comirnaty temeljila se na procjeni 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) u ispitivanju 2. U tom je ispitivanju docjepljivanje provedeno 5 do 8 mjeseci (medijan: 7 mjeseci) nakon druge doze. U ispitivanju 2, analize NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja u usporedbi s onim 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja u osoba u dobi od 18 do 55 godina bez seroloških ili viroloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja pokazale su neinferiornost i omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i razlike u stopama seroloških odgovora. Serološki odgovor u ispitanika definiran je kao postizanje ≥ 4-strukog povećanja vrijednosti NT50 u odnosu na početnu (prije primarnog cijepljenja). Ove su analize sažeto prikazane u tablici 11.

Tablica 11. Test neutralizacije SARS-CoV-2 – NT50 (titar)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – usporedba GMT vrijednosti i stope seroloških odgovora 1 mjesec nakon docjepljivanja i 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja – ispitanici u dobi od 18 do 55 godina bez dokaza infekcije u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja* – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost docjepljivanja±

	n	1 mjesec nakon docjepljivanja (95% CI)	1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (95% CI)	1 mjesec nakon docjepljivanja - 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (97,5% CI)	Postignuta ciljana neinferiornost (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost (GMT[b]) 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela	212[a]	2466,0[b] (2202,6; 2760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	D[d]
Stopa seroloških odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela†	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	D[i]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

† SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez seroloških ili virološkog dokaza (u prvih mjesec dana nakon

docjepljivanja dozom cjepiva Comirnaty) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativna N-vezujuća protutijela [serum] i SARS-CoV-2 nije otkriven NAAT-om [bris nosa]) koji su imali i negativan NAAT (bris nosa) pri bilo kojem neplaniranom dolasku do 1 mjesec nakon docjepljivanja.

± Svi pogodni ispitanici koji su primili 2 doze cjepiva Comirnaty sukladno prvobitnoj randomizaciji, koji su drugu dozu primili unutar unaprijed definiranog razdoblja (između 19. i 42. dana nakon prve doze), docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty, nakon docjepljivanja imali su najmanje 1 valjan i određen rezultat imunogenosti na temelju uzorka krvi uzetog unutar odgovarajućeg razdoblja (između 28. i 42. dana nakon docjepljivanja) i u kojih nije bilo nikakvog drugog važnog odstupanja od plana ispitivanja prema procjeni kliničara.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa u obje vremenske točke uzimanja uzorka unutar zadanog razdoblja.
b. GMT i 2-strani 95%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR i 2-strani 97,5%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritama testa i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
d. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za GMR > 0,67 i ako je procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,80.
e. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa na provedenom testu na početku ispitivanja, 1 mjesec nakon druge doze i 1 mjesec nakon docjepljivanja unutar zadanog razdoblja. Te su vrijednosti nazivnici u izračunavanju postotaka.
f. Broj ispitanika sa serološkim odgovorom na provedenom testu na primijenjenu dozu / u vremenskoj točki uzimanja uzorka. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
g. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (1 mjesec nakon docjepljivanja – 1 mjesec nakon druge doze).
h. Prilagođeni Waldov 2-strani CI za razliku u udjelima, izraženo u postotcima.
i. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za postotnu razliku > -10%.

Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih – nakon docjepljivanja
Interim analizom djelotvornosti u ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja provedenom u približno 10 000 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih uključenih iz ispitivanja 2, procijenjeni su potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19 zabilježeni u razdoblju od najmanje 7. dana nakon docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka 5. listopada 2021., što odgovara medijanu praćenja od 2,5 mjeseci nakon docjepljivanja. Docjepljivanje je provedeno 5 do 13 mjeseci (medijan: 11 mjeseci) nakon druge doze. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Comirnaty nakon primarnog cijepljenja procijenjena je u odnosu na placebom docijepljenu skupinu koja je dovršila samo primarno cijepljenje.

Podaci o relativnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 12. Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 88,5% do 97,9%), slično onoj opaženoj u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije. Među slučajevima primarne bolesti COVID-19 opaženima nakon 7. dana od docjepljivanja bilo je 7 primarnih slučajeva u skupini koja je primila cjepivo Comirnaty i 124 primarna slučaja u skupini koja je primila placebo.

Tablica 12. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja – ispitanici u dobi od 16 godina i stariji bez dokaza infekcije – populacija u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N[a] = 4695 slučajeva n1[b] Vrijeme praćenja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4671 slučajeva n1[b] Vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Relativna djelotvornost cjepiva[e] % (95% CI[f])**
Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon docjepljivanja) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog dolaska i koji su imali negativan rezultat testa NAAT [obrisak nosa] prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon docjepljivanja).

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon docjepljivanja do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Relativna djelotvornost cjepiva Comirnaty u docijepljenoj skupini u odnosu na skupinu koja je primila placebo (nisu docijepljeni).
f. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za relativnu djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno za vrijeme praćenja.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 13.

Tablica 13. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

	Vrijeme uzimanja uzorka[a]		
Test	**1 mjesec nakon docjepljivanja (n[b] = 67)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon 2. doze (n[b] = 96)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze** **GMR[d] (95% CI[d])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Imunogenost doze za docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

O učinkovitosti doze cjepiva Comirnaty (30 µg) za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) zaključeno je iz podataka o imunogenosti iz neovisnog otvorenog kliničkog ispitivanja faze I/II (NCT04889209) koje su proveli Državni zavodi za zdravstvo (engl. *National Institutes of Health*, NIH) u Sjedinjenim Američkim Državama. U tom su ispitivanju docijepljene dozom cjepiva Comirnaty (30 µg) odrasle osobe (u dobi od 19 do 80 godina) koje su dovršile primarno cijepljenje dvjema dozama cjepiva tvrtke Moderna od 100 µg (N = 51, srednja vrijednost dobi 54±17), jednom dozom cjepiva tvrtke Janssen (N = 53, srednja vrijednost dobi 48±14) ili dvjema dozama cjepiva Comirnaty od 30 µg (N = 50, srednja vrijednost dobi 50±18) najmanje 12 tjedana prije uključenja u ispitivanje i koje su navele da nisu imale infekciju virusom SARS-CoV-2. Docjepljivanje cjepivom Comirnaty povećalo je GMR titra neutralizirajućih protutijela nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Janssen 36 puta, nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Moderna 12 puta i nakon primarnog cijepljenja cjepivom Comirnaty 20 puta.

Heterologno docjepljivanje cjepivom Comirnaty procijenjeno je i u ispitivanju faze II pod nazivom CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), multicentričnom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju docjepljivanja trećom dozom cjepiva protiv bolesti COVID-19, u kojem je 107 odraslih ispitanika (medijan dobi 71 godina, interkvartilni raspon od 54 do 77 godina) randomizirano najmanje 70 dana nakon 2 doze cjepiva tvrtke AstraZeneca protiv bolesti COVID-19. Nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke AstraZeneca protiv bolesti COVID-19, GMR NT50 na testu neutralizacije pseudovirusa (divlji tip) povećao se 21,6 puta poslije heterolognog docjepljivanja cjepivom Comirnaty (n = 95).

Imunogenost u ispitanika u dobi od > 55 godina – nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty (30 µg)

U interim analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 4 (podispitivanje E), 305 ispitanika u dobi od > 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 5 do 12 mjeseci nakon primanja 3. doze. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 8.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina – nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty (30 µg)

U podispitivanju D [podskupina iz ispitivanja 2 (faze 3) i ispitivanja 4 (faze 3)], 325 ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 90 do 180 dana nakon što su primili 3. dozu. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 14.

Tablica 14. Sažeti prikaz podataka o imunogenosti u ispitanika u C4591031 podispitivanju D (potpuna proširena skupina iz kohorte 2) i podispitivanju E (podskupina za ocjenjivanje imunogenosti iz proširene kohorte) koji su docijepljeni cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon docjepljivanja – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

	Doza/ vrijeme uzimanja uzorka[a]	**Podispitivanje D (u dobi od 18 do ≤ 55 godina) Comirnaty 30 µg**		**Podispitivanje E (u dobi od > 55 godina) Comirnaty 30 µg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (95% CI[d])**	**N[b]**	**GMT (95% CI[d])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – omikron BA.1 – NT50 (titar)	1/prije cijepljenja	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mjesec	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	1/prije cijepljenja	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1/1 mjesec	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Stopa seroloških odgovora 1 mjesec nakon 4. doze		**N[c]**	**n[e] (%) (95% CI[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (95% CI[f])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – omikron BA.1 – NT50 (titar)	1/1 mjesec	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	1/1 mjesec	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

Napomena: Medijan vremena od 3. doze do 4. doze cjepiva Comirnaty 30 µg iznosi 4,0 mjeseca za kohortu 2 u podispitivanju D i 6,3 mjeseca za proširenu kohortu u podispitivanju E.

Napomena: Potpuna proširena skupina iz podispitivanja D = kohorta 2 iz koje je isključena skupina probnih ispitanika (engl. *sentinel group*); podskupina za procjenu imunogenosti u podispitivanju E = uzorak od 230 ispitanika u svakoj cijepnoj skupini nasumično odabran iz proširene kohorte.

Napomena: u analizu su bili uključeni ispitanici bez seroloških ili virusoloških dokaza (prije uzimanja uzorka krvi 1 mjesec nakon ispitivanog cijepljenja) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom dolaska na ispitivano cijepljenje i dolaska 1 mjesec nakon ispitivanog cijepljenja, negativan rezultat testa NAAT [obrisak nosa] prilikom dolaska na cijepljenje i prilikom svakog drugog neplaniranog dolaska prije uzimanja uzorka krvi 1 mjesec nakon ispitivanog cijepljenja) i koji u povijesti bolesti nisu imali COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struki porast od početne razine (prije ispitivanog cijepljenja). Ako su vrijednosti izmjerene na početku ispitivanja bile manje od LLOQ, vrijednosti ≥ 4 × LLOQ izmjerene poslije cijepljenja smatrale su se serološkim odgovorom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka.
d. GMT i 2-strani 95% CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa manji od LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
e. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
f. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.

Imunogenost u trudnih ispitanica i u novorođenčadi koju su rodile trudne ispitanice – nakon 2 doze cjepiva Comirnaty

Ispitivanje 9 bilo je multinacionalno, placebom kontrolirano ispitivanje faze 2/3 sa zaslijepljenim promatračima koje je uključilo trudnice u dobi od 18 i više godina radi primanja 2 doze cjepiva Comirnaty (n = 173) ili placeba (n = 173). Trudne ispitanice primile su 1. dozu cjepiva Comirnaty između 24. i 34. tjedna gestacije, a većina (90,2%) je primila drugu dozu u razdoblju od 19 do 23 dana nakon 1. doze.

Provedena je deskriptivna analiza imunogenosti u kojoj su trudnice koje su primile cjepivo Comirnaty u ispitivanju 9 bile uspoređene s komparatorskom podskupinom ispitanica koje nisu bile trudne iz ispitivanja 2 te je procijenjen omjer GMT-ova (GMR) neutralizirajućih protutijela 1 mjesec nakon 2. doze. Populacija za procjenu imunogenosti koja je primila Comirnaty, a sastojala se od trudnih ispitanica iz ispitivanja 9 (n = 111) i ispitanica koje nisu bile trudne iz ispitivanja 2 (n = 114), imala je medijan dobi od 30 godina (raspon dobi od 18 do 44 godina) i obuhvatila je 37,8% odnosno 3,5% onih s pozitivnim početnim SARS-CoV-2 statusom.

Među ispitanicama bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, opaženi 50%-tni GMT neutralizirajućih protutijela na virus SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze bio je niži u trudnih ispitanica (ispitivanje 9) nego u ispitanica koje nisu bile trudne (ispitivanje 2) (omjer GMT-ova [GMR] iznosio je 0,67 (95% CI: 0,50; 0,90)).

Među ispitanicama s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, modelu prilagođen GMT 1 mjesec nakon 2. doze bio je sličan u trudnih ispitanica u usporedbi s ispitanicama koje nisu bile trudne (modelu prilagođen omjer GMT-ova [GMR] bio je 0,95 (95% CI: 0,69; 1,30). Modelu prilagođeni GMT i GMR izračunani su na temelju regresijskog modela s prilagodbom za dob i početni titar neutralizirajućih protutijela.

Imunogenost u imunokompromitiranih ispitanika (odraslih i djece)

Ispitivanje 10 otvoreno je ispitivanje faze 2b (n = 124) koje je uključilo imunokompromitirane ispitanike u dobi od 2 do < 18 godina na imunomodulacijskoj terapiji ili s presađenim solidnim organom (u prethodna 3 mjeseca) koji primaju imunosupresive ili im je presađena koštana srž ili matične stanice najmanje 6 mjeseci prije uključenja, te imunokompromitirane ispitanike u dobi od 18 i više godina koji se liječe od raka pluća ne-malih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) ili kronične limfocitne leukemije (KLL), koji su na hemodijalizi zbog posljedica završnog stadija bubrežne bolesti ili primaju imunomodulacijsku terapiju zbog autoimunosne upalne bolesti. Ispitanici su primili 4 doze cjepiva Comirnaty prema svojoj dobi (3 µg, 10 µg ili 30 µg); prve 2 doze primijenjene su u razmaku od 21 dan, treća doza primijenjena je 28 dana poslije druge, a četvrta 3 do 6 mjeseci poslije treće doze.

Analizom podataka o imunogenosti 1 mjesec nakon 3. doze (26 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 56 ispitanika u dobi od 5 do < 12 godina, 11 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) i 1 mjesec nakon 4. doze (16 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 31 ispitanik u dobi od 5 do < 12 godina, 6 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) u populaciji u kojoj se imunogenost mogla procijeniti i u kojoj nije bilo dokaza prethodne infekcije dokazan je imunosni odgovor potaknut cjepivom. Opaženo je da su GMT-ovi, u usporedbi s razinama opaženima prije ispitivanog cijepljenja, bili znatno viši 1 mjesec nakon 3. doze i da su bili još više povećani 1 mjesec nakon 4. doze te da su i dalje bili visoki 6 mjeseci nakon 4. doze u svim dobnim skupinama i podskupinama prema bolesti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženkama štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((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-fosfokolin (DSPC)
kolesterol
trometamol
trometamolklorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Bočice

Neotvorene bočice
Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Unutar roka valjanosti od 18 mjeseci, odmrznute (prethodno zamrznute) bočice mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C to 8 °C.

Postupak odmrzavanja
Jednodozne bočice
Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice
Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 višedoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice
10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 18 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo prenese na temperaturu od 2 °C do 8 °C, na kutiju se mora zapisati novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora biti čuvano na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Na kutiji mora biti napisan novi datum isteka roka valjanosti koji se odnosi na datum isteka roka valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, unutar 10-tjednog razdoblja čuvanja na temperaturi između 2 °C i 8 °C
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući i razdoblje do 12 sati nakon što je čep bočice prvi put probijen.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Otvorene bočice

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 ºC do 30 ºC, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak otvaranja ne isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

Napunjene štrcaljke

Provjerite uvjete čuvanja navedene za različite vrste napunjenih štrcaljki.

Plastične napunjene štrcaljke
Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

12 mjeseci kad se čuvaju na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Unutar roka valjanosti od 12 mjeseci, odmrznute (prethodno zamrznute) napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C to 8 °C.

Postupak odmrzavanja plastičnih napunjenih štrcaljki
Zamrznuto pakiranje s 10 napunjenih štrcaljki treba odmrzavati dok su u originalnoj kutiji tijekom 2 sata na temperaturi od 2 °C to 8 °C ili 60 minuta na sobnoj temperaturi (do 30 °C).

Odmrznute (prethodno zamrznute) plastične napunjene štrcaljke
10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 12 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo prenese na temperaturu od 2 °C do 8 °C, na kutiju se mora zapisati novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora biti čuvano na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Na kutiji mora biti napisan novi datum isteka roka valjanosti koji se odnosi na datum isteka roka valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.

Prije upotrebe, odmrznute napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C i njima se smije rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku
Sljedeće informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Ako se jedna zamrznuta napunjena štrcaljka odmrzava zasebno izvan kutije na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ta se napunjena štrcaljka ne smije čuvati i mora se odmah upotrijebiti.

Podaci o stabilnosti pokazuju da je napunjena štrcaljka stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od −2 °C do 2 °C, unutar 10-tjednog razdoblja čuvanja na temperaturi između 2 °C i 8 °C.

Staklene napunjene štrcaljke
Cjepivo se isporučuje i čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo u hladnjaku).
8 mjeseci kad se čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Prije upotrebe, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C i njima se smije rukovati pri sobnoj svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice i plastične napunjene štrcaljke

Jednodozne bočice, višedozne bočice i zamrznute plastične napunjene štrcaljke čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Staklene napunjene štrcaljke

Staklene napunjene štrcaljke čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZAVATI.

Bočice i napunjene štrcaljke

Cjepivo čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablica 15. Vrsta i sadržaj spremnika cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5

Oblik cjepiva	**Sadržaj**	**Spremnik**	**Doza(e) po spremniku (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6)**	**Veličina pakiranja**
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju	Isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.	jednodozna bočica (sivi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	10 bočica
		višedozna bočica (2,25 ml) (sivi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	10 bočica ili 195 bočica
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Isporučuje se kao jednodozna napunjena štrcaljka s čepom klipa (sintetska bromobutilna guma) i kapicom za vrh (sintetska bromobutilna guma), bez igle.	dugačke plastične štrcaljke od cikloolefinskog kopolimera od 1 ml	1 doza od 0,3 ml	10 napunjenih štrcaljki
		štrcaljka od stakla tipa I		
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju	Isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.	jednodozna bočica (plavi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	10 bočica
		višedozna bočica (2,25 ml) (plavi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

Upute za jednodozne i višedozne bočice

- **Provjerite** ima li bočica**:**
  - **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (12 godina i stariji) ili
  - **plavi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
  - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
  - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao:
  - **Sivi poklopac:** bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica
  - **Plavi poklopac:** bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica.
- Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
  - Jednodozne bočice
    - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
    - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
  - Višedozne bočice
    - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
    - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
    - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.
    - Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
    - Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
    - Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
    - Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na višedoznu bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Upute za napunjene štrcaljke

Plastične napunjene štrcaljke

- Zamrznute napunjene štrcaljke moraju biti potpuno odmrznute prije primjene.
  - Pakiranje od 10 napunjenih štrcaljki može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Treba mu 2 sata da se odmrzne.
  - Druga je mogućnost odmrznuti kutiju s 10 zamrznutih napunjenih štrcaljki na sobnoj temperaturi (do 30 °C), što će trajati 60 minuta.
- Ako se jedna napunjena štrcaljka odmrzava zasebno izvan kutije na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ta se napunjena štrcaljka mora odmah upotrijebiti.
- Nakon što su napunjene štrcaljke prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju. Ako su zaprimljene na temperaturi od 2 °C do 8 °C, provjerite je li zapisan novi datum isteka roka valjanosti.
- Odmrznute (prethodno zamrznute) napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
- Prije primjene, odmrznute napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturama od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.
- Uklonite kapicu s vrha, polako je zakrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte tresti. Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite sav sadržaj.

Staklene napunjene štrcaljke

- Prije primjene, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturama od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.
- Uklonite kapicu s vrha, polako je zakrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte tresti. Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite sav sadržaj.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tablica 16. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5

Oblik cjepiva	Spremnik	Broj odobrenja
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju	Jednodozne bočice	EU/1/20/1528/018
	Višedozne bočice	EU/1/20/1528/019 EU/1/20/1528/020
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Plastična napunjena štrcaljka	EU/1/20/1528/025
	Staklena napunjena štrcaljka	EU/1/20/1528/027
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju	Jednodozne bočice	EU/1/20/1528/022
	Višedozne bočice	EU/1/20/1528/023

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5

Oblik cjepiva	**Spremnik**	**Doze po spremniku (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6)**	**Sadržaj po dozi**
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju	višedozna bočica (1,3 ml) (narančasti poklopac)	10 doza od 0,2 ml nakon razrjeđivanja	Jedna doza (0,2 ml) sadrži 10 mikrograma rakstozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju	višedozna bočica (0,4 ml) (smeđi poklopac)	10 doza od 0,2 ml nakon razrjeđivanja	Jedna doza (0,2 ml) sadrži 3 mikrograma rakstozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.
	višedozna bočica (0,48 ml) (žuti poklopac)	3 doze od 0,3 ml nakon razjeđivanja	Jedna doza (0,3 ml) sadrži 3 mikrograma rakstozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Rakstozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron XBB.1.5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).

Cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju bijela je do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

Cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju:

Spremnik	Izgled
Višedozna bočica (0,4 ml) (smeđi poklopac)	Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9).
Višedozna bočica (0.48 ml) (žuti poklopac)	Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Omicron XBB.1.5 koncentrat za disperziju za injekciju indiciran je u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina)
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno kao jedna doza od 0,2 ml djeci u dobi od 5 do 11 godina bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja nisu dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 niti preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno u 3 doze za primarno cijepljenje. Preporučuje se primijeniti drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ako dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navrši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja su dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno kao jedna doza dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirane osobe
Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Međusobna zamjenjivost
Primarno cijepljenje cjepivom Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza može se provesti bilo kojim prethodnim ili sadašnjim cjepivom Comirnaty, ali ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje ne smije se prekoračiti. Primarno cijepljenje provodi se samo jedanput.

Međusobna zamjenjivost cjepiva Comirnaty s cjepivima protiv bolesti COVID-19 drugih proizvođača nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Način primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 koncentrat za disperziju za injekciju mora se nakon razrjeđivanja primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Narančasti poklopac (bočica s 10 doza) ili smeđi poklopac (bočica s 10 doza)
Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 s **narančastim poklopcem** ili **smeđim poklopcem** sadrže **10 doza od 0,2 ml** cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 10 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje 10 doza iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:
- Jedna doza mora sadržavati **0,2 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,2 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Žuti poklopac (bočica s 3 doze)
Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 sa **žutim poklopcem** sadrže **3 doze od 0,3 ml** cjepiva. Za izvlačenje 3 doze iz jedne bočice mogu se upotrijebiti standardne štrcaljke i igle. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:
- Jedna doza mora sadržavati **0,3 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,3 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Preporučeno mjesto za primjenu injekcije u dojenčadi u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci je anterolateralna strana bedra. U djece u dobi od 1 do 4 godine, preporučeno mjesto za primjenu injekcije je anterolateralna strana bedra ili deltoidni mišić. U osoba u dobi od 5 godina i starijih, najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija
Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis
Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima ili njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću
Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti
Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi
Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe
Sigurnost i imunogenost ovog cjepiva procijenjene su u ograničenog broja imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite
Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva
Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće.

Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja o primjeni cjepiva Comirnaty u trudnih ispitanica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty Omicron XBB 1.5 izveden je iz podataka o prethodnim cjepivima Comirnaty.

Prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty
Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon 3 doze
U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 2176 dojenčadi (1458 primilo je prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty 3 µg i 718 primilo je placebo) bilo je u dobi od 6 do 23 mjeseca. Na temelju podataka u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023., 720 dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (483 Comirnaty 3 µg i 237 placebo) praćeno je tijekom medijana od 1,7 mjeseci nakon treće doze.

Najčešće nuspojave u dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila bilo koju od doza u sklopu primarnog cijepljenja uključivale su razdražljivost (> 60%), omamljenost (> 40%), smanjeni apetit (> 30%), osjetljivost na mjestu primjene injekcije (> 20%), crvenilo na mjestu primjene injekcije i vrućicu (> 10%).

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon 3 doze
U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 3541 dijete (2368 Comirnaty 3 µg i 1173 placebo) bilo je u dobi od 2 do 4 godine. Na temelju podataka u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023., 1268 djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (863 Comirnaty 3 µg i 405 placebo) praćeno je tijekom medijana od 2,2 mjeseca nakon treće doze.

Najčešće nuspojave u djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila bilo koju od doza u sklopu primarnog cijepljenja uključivale su bol na mjestu primjene injekcije i umor (> 40%), crvenilo na mjestu primjene injekcije i vrućicu (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebom kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 50%), glavobolja (> 30%), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije (≥ 20%), mialgija, zimica i proljev (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja
U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 2408 djece u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5,3 do 19,4 mjeseca) nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023. (medijan trajanja praćenja 6,4 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepljenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina nakon docjepljivanja bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 30%), glavobolja (> 20%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgija i pireksija (> 20 %).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze
U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty 30 µg, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebom kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgija (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja
Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je ≥ 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgija (> 20%).

U ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen ≥ 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19
U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron
Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U 2 skupine u ispitivanju 6 (faze 3, skupine 2 i 3), 160 ispitanika (92 u skupini 2; 68 u skupini 3) u dobi od 6 do 23 mjeseca koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 do 8,6 mjeseci nakon

primanja 3. doze ako su bili u skupini 2 odnosno 3,8 do 12,5 mjeseci nakon primanja 3. doze ako su bili u skupini 3. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 4,4 mjeseca u skupini 2 i 6,4 mjeseca u skupini 3.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca bile su razdražljivost (> 30%), smanjeni apetit (> 20%), omamljenost, osjetljivost na mjestu injekcije i vrućica (> 10%).

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U 2 skupine u ispitivanju 6 (faze 3, skupine 2 i 3), 1207 ispitanika (218 u skupini 2, 989 u skupini 3) u dobi od 2 do 4 godine koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 do 8,6 mjeseci nakon primanja 3. doze ako su bili u skupini 2 odnosno 2,8 do 17,5 mjeseci nakon primanja 3. doze ako su bili u skupini 3. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 4,6 mjeseci u skupini 2 i 6,3 mjeseca u skupini 3.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 2 do 4 godine bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 30%) i umor (> 20%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 6,3 mjeseca.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%) i bol u mišićima (> 10%).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)
U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 50%), glavobolja (> 40%), bol u mišićima (> 20%), zimica (> 10%) i bol u zglobovima (> 10%).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja i iskustva nakon dobivanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija[a]
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip[i], pruritus, urtikarija[b], angioedem[b])
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit[j]
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost[k]
	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja; omamljenost[k]
	manje često	omaglica[d]; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca[c]
	nepoznato	parestezija[d], hipoestezija[d]
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis[d]; perikarditis[d]
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev[d]
	često	mučnina, povraćanje[d,m]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem[d]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima[e]
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje[l]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; osjetljivost na mjestu primjene injekcije[k]; umor; zimica; pireksija[f], oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije[h]
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo[d]; oticanje lica[g]

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze (≤ 2,8%) nego nakon primarnih doza cjepiva (≤ 0,9%).
b. Učestalost urtikarije (ispitanici u dobi od 5 godina i stariji) i angioedema (ispitanici u dobi od 6 mjeseci i stariji) bila je u kategoriji „rijetko“.
c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
h. Crvenilo na mjestu primjene injekcije nastalo je većom učestalošću (vrlo često) u sudionika u dobi od 6 mjeseci do 11 godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 2 i više godina.
i. Učestalost osipa bila je u kategoriji „često“ u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca.
j. Učestalost smanjenog apetita bila je u kategoriji „vrlo često“ u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca.
k. Razdražljivost, osjetljivost na mjestu primjene injekcije i omamljenost odnose se na ispitanike u dobi od 6 do 23 mjeseca.
l. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.
m Prema kategoriji učestalosti, povraćanje je bilo vrlo često u trudnica u dobi od 18 i više godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 2 do 18 godina.

Posebne populacije

Novorođenčad trudnih ispitanica – nakon 2 doze cjepiva Comirnaty
Ispitivanje C4591015 (ispitivanje 9) bilo je placebom kontrolirano ispitivanje faze 2/3 u kojem je procijenjeno ukupno 346 trudnih ispitanica koje su primile cjepivo Comirnaty (n = 173) ili placebo (n = 173). Novorođenčad (Comirnaty n = 167 ili placebo n = 168) je procjenjivana u razdoblju do 6 mjeseci. Nisu pronađeni razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti koji bi se mogli pripisati cijepljenju majke cjepivom Comirnaty.

Imunokompromitirani ispitanici (odrasli i djeca)
U ispitivanju C4591024 (ispitivanje 10), ukupno su 124 imunokompromitirana ispitanika u dobi od 2 i više godina primila cjepivo Comirnaty (vidjeti dio 5.1).

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis
Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI: 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI: 0,37 – 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi primjene doza cjepiva Comirnaty koje su bile više od preporučenih. Uglavnom, štetni događaji zabilježeni uz predoziranje bili su slični poznatom profilu nuspojava cjepiva Comirnaty.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron
Imunogenost u doječadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 310 u dobi od 6 mjeseci do 4 godine docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) nakon što su prethodno primili 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju.

Analizama NT50 na omikron BA.4-5 i referentni soj u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su docijepljeni cjepivom Comirnaty (bivalentno BA.4-5) u ispitivanju 6 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty dokazana je superiornost odgovora na Omicron BA.4-5 na temelju GMR-a i neinferiornost temeljena na razlici u stopama seroloških odgovora te neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj temeljena na GMR-u i razlici u stopama seroloških odgovora (tablica 3).

Tablica 3. Skupina 2 iz podispitivanja B – omjeri geometrijskih sredina i razlike u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom (1 mjesec nakon 4. doze u ispitivanju 6 / 1 mjesec nakon 3. doze u ispitivanju 3) – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Omjeri geometrijskih sredina (1 mjesec nakon 4. doze u ispitivanju 6 / 1 mjesec nakon 3. doze u ispitivanju 3)					
	Comirnaty (bivalentno BA.4-5) (3 µg) ispitivanje 6		**Comirnaty (3 µg) podskupina u ispitivanju 3**		**Comirnaty (bivalentno BA.4-5) (3 µg) / Comirnaty (3 µg)**
Test[f]	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**GMR[c] (95% CI)[c]**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - omikron BA.4-5 - NT50 (titar)	223	1839,3 (1630,5; 2074,9)	238	941,0 (838,1; 1058,2)	1,95 (1,65; 2,31)[d]
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj - NT50 (titar)	223	6636,3 (6017,5; 7318,8)	238	7305,4 (6645,5; 8030,7)	0,91 (0,79; 1,04)[e]
Razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom (1 mjesec nakon 4. doze u ispitivanju 6/1 mjesec nakon 3. doze u ispitivanju 3)					
Test[f]	**Comirnaty (bivalentno BA.4-5) (3 µg) ispitivanje 6**		**Comirnaty (3 µg) podskupina u ispitivanju 3**		**Razlika**
	N[g]	**n[h] (%) (95% CI[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95% CI[i])**	**%[j] (95% CI[k])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test -	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36)[l]

omikron BA.4-5 - NT50 (titar)					
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48)[m]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije primanja prve doze u ispitivanju). Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa ≥ 4 × LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa pomoću modela linearne regresije s početnim logaritamski transformiranim neutralizirajućim titrovima, infektivnim statusom nakon početka ispitivanja, dobnom skupinom (samo za skupinu u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 5 godina) i cijepnom skupinom kao kovarijatama. Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR-ovi i 2-strani CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a u testu i odgovarajućih CI na temelju istog, prethodno opisanog modela linearne regresije.
d. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a ≥ 0,8.
f. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i omikron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
g. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
h. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
i. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
j. Prilagođena razlika u udjelima, temeljena na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificirana prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana), izražena kao postotak Comirnaty (bivalentno BA.4-5) [3 µg] – Comirnaty [3 µg]. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
k. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi za razliku u udjelima stratificiranim prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana), izražen kao postotak.
l. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -5%.
m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -10%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepljenje i bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primili su docjepnu dozu (četvrta doza) cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjepiva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzorka[a]	Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	GMR[d] (95% CI[d])
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa s upotrebom modela linearne regresije regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepna skupina.
e. SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty, dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama seroloških odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 5).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama seroloških odgovora (tablica 5).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 6).

Tablica 5. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty iz podskupine ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**n[a]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**GMR[c] (95% CI[c])**	**GMR[c] (95% CI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	-	-	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)[g]
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[j])**	**Razlika[k] (95% CI[l])**	**Razlika[k] (95% CI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa ≥ 4 × LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.

c. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobna skupina.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
f. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
g. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a ≥ 0,8.
h. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
i. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
j. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
k. Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
l. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -10%.
n. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -5%.

Tablica 6. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 – prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**Vrijeme uzimanja uzorka[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		u dobi od 12 do 17 godina		**u dobi od 18 do 55 godina**		**u dobi od 56 godina i stariji**	
		n[b]	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	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)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studenove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze ½/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepljenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40%

ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključenja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze
U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m^2, kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 18 198 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)[e]**
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)

u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebom iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanima s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 8.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebom kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	**mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 20 998 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 21 096 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[e])**
svi ispitanici[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)

u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
f. Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebom, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19
Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 9) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 9. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])	**Placebo slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[c])**
nakon 1. doze[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju

(RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:
  - Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom ≤ 93% pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
  - Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotočnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
  - Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
  - Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
  - Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
  - Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebom za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 10. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 10. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza N[a] = 1305 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)**
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i

42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunosnih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunosnim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunosne usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine (djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 11.

Tablica 11. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19			
		10 µg/doza od 5 do 11 godina Nᵃ = 264	**30 µg/doza od 16 do 25 godina Nᵃ = 253**	**od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina**	
	Vremenska točka[b]	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMR[d] (95% CI[d])**	**Postigli cilj imunosne usporedivosti[e] (D/N)**
Geometrijska srednja vrijednost 50%tnog titra neutralizirajućih protutijela[f] (GMT[c])	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremenska točka[b]	**n[g] (%) (95% CI[h])**	**n[g] (%) (95% CI[h])**	**Razlika %[i] (95% CI[j])**	**Postigli cilj imunosne usporedivosti[k] (D/N)**
Stopa serološkog odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela[f]	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.
Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja ≥ 4 × LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
b. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
e. Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,8.
f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
i. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 12.

Tablica 12. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

	Vrijeme uzimanja uzorka[a]		
Test	**1 mjesec nakon docjepljivanja (n[b] = 67)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon 2. doze (n[b] = 96)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze** **GMR[d] (95% CI[d])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2 strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Djelotvornost i imunogenost primarnog cijepljenja s 3 doze u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine

Analiza djelotvornosti u ispitivanju 3 provedena je u cijeloj kombiniranoj populaciji ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine na temelju potvrđenih slučajeva u 873 ispitanika u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 381 ispitanika u skupini koja je primila placebo (randomizirani u omjeru 2:1) koji su primili sve 3 doze ispitivane intervencije tijekom razdoblja slijepog praćenja kad je glavna varijanta virusa koji je kružio u populaciji bila omikron varijanta virusa SARS-CoV-2 (BA.2) (datum prestanka prikupljanja podataka: 17. lipnja 2022.).

Rezultati analize djelotvornosti cjepiva nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine prikazani su u tablici 13.

Tablica 13. Djelotvornost cjepiva – prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze – razdoblje slijepog praćenja – ispitanici bez dokaza infekcije prije 7. dana nakon primanja 3. doze – faza 2/3 – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (3 doze)

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**COVID-19 mRNA cjepivo 3 µg/doza N[a] = 873 slučaja n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 381 slučaj n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[e])**
u dobi od 6 mjeseci do 4 godine[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
u dobi od 2 do 4 godine	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Kratice: NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (prije 7. dana nakon primanja 3. doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 1 mjesec nakon 2. doze (ako je dostupno), kad su došli primiti 3. dozu (ako je dostupno), bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu, i s negativnim rezultatom NAAT-a [bris nosa] na bilo kojem neplaniranom dolasku prije 7. dana nakon primanja 3. doze) koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 3. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.

Djelotvornost cjepiva u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bila je slična onoj u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Kriteriji za teški oblik bolesti COVID-19 (opisani u planu ispitivanja, temeljeni na definiciji FDA i prilagođeni za djecu) bili su prisutni u 12 slučajeva (8 u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 4 u skupini koja je primila placebo) u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Među ispitanicima u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca, kriteriji za teški oblik bolesti COVID-19 bili su prisutni u 3 slučaja (2 u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 1 u skupini koja je primila placebo).

Analize imunogenosti provedene su u podskupini za utvrđivanje imunosne usporedivosti koja se sastojala od 82 ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz ispitivanja 3 i 143 ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3 bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 3. doze na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022.

Uspoređeni su 50%-tni titri neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 između podskupine za analizu imunogenosti koja se sastojala od ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz faze 2/3 i ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3, 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja s 3 doze i nasumično odabrane podskupine ispitanika u dobi od 16 do 25 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja s 2 doze. Za to je upotrijebljen mikroneutralizacijski test protiv referentnog soja (USA_WA1/2020).

U primarnim analizama imunosne usporedivosti uspoređene su geometrijske srednje vrijednosti titara (upotrebom geometrijske srednje vrijednosti omjera [GMR]) i stope seroloških odgovora (definiranih kao postizanje najmanje 4-strukog povišenja SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na onaj prije 1. doze) u populaciji u kojoj se mogla procijeniti imunogenost, a koja se sastojala od ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca i od 2 do 4 godine te do 1 mjesec nakon 2. doze u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina. Unaprijed definirani kriteriji imunosne usporedivosti bili su zadovoljeni i za GMR i za razliku u serološkom odgovoru u obje dobne skupine (tablica 14).

Tablica 14. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – ispitanici u dobi od 6 mjeseci do 4 godine (ispitivanje 3) 1 mjesec nakon 3. doze i ispitanici u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) 1 mjesec nakon 2. doze – bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)[e]							
Dob	**N[a]**	**GMT[b] (95% CI[b]) (1 mjesec nakon 3. doze)**	**Dob**	**N[a]**	**GMT[b] (95% CI[b]) (1 mjesec nakon 2. doze)**	**Dob**	**GMR[c,d] (95% CI)**
od 2 do 4 godine	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 godina	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 mjeseca	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 godina	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,19 (1,00; 1,42)
Razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)[e]							
Dob	**N[a]**	**n[f] (%) (95% CI[g]) (1 mjesec nakon 3. doze)**	**Dob**	**N[a]**	**n[f] (%) (95% CI[g]) (1 mjesec nakon 2. doze)**	**Dob**	**Razlika u stopama seroloških odgovora %[h] (95% CI[i])[j]**

od 2 do 4 godine	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	od 16 do 25 godina	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,2 (1,5; 4,2)
od 6 do 23 mjeseca	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 godina	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,2 (3,4; 4,2)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV 2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza [(do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi)] prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 3. dozu (ispitivanje 3) i 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3), bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu (ispitivanje 3) i negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID 19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja ≥ 4 × LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima zadanog testa u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka za GMT i broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima zadanog testa i na početku ispitivanja i u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka za stopu seroloških odgovora.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR-ovi i 2 strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (mlađa dobna skupina minus skupina u dobi od 16 do 25 godina) i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
d. Za svaku mlađu dobnu skupinu (od 2 do 4 godine, od 6 do 23 mjeseca), imunosna usporedivost na temelju GMR-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR omjer veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0.8.
e. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
f. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom za zadani test u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka.
g. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
h. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (mlađa dobna skupina minus skupina u dobi od 16 do 25 godina).
i. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
j. Za svaku mlađu dobnu skupinu (od 2 do 4 godine, od 6 do 23 mjeseca), imunosna usporedivost na temelju serološkog odgovora proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u udjelima veća od -10,0% pod uvjetom da su zadovoljeni kriteriji za imunosnu usporedivost na temelju GMR-a.

Imunogenost u imunokompromitiranih ispitanika (odraslih i djece)

Ispitivanje 10 otvoreno je ispitivanje faze 2b (n = 124) koje je uključilo imunokompromitirane ispitanike u dobi od 2 do < 18 godina na imunomodulacijskoj terapiji ili s presađenim solidnim organom (u prethodna 3 mjeseca) koji primaju imunosupresive ili im je presađena koštana srž ili matične stanice najmanje 6 mjeseci prije uključenja, te imunokompromitirane ispitanike u dobi od 18 i više godina koji se liječe od raka pluća ne-malih stanica (engl. *non-small cell lung cancer,* NSCLC) ili kronične limfocitne leukemije (KLL), koji su na hemodijalizi zbog posljedica završnog stadija bubrežne bolesti ili primaju imunomodulacijsku terapiju zbog autoimunosne upalne bolesti. Ispitanici su primili 4 doze cjepiva Comirnaty prema svojoj dobi (3 µg, 10 µg ili 30 µg); prve 2 doze primijenjene su u razmaku od 21 dan, treća doza primijenjena je 28 dana poslije druge, a četvrta 3 do 6 mjeseci poslije treće doze.

Analizom podataka o imunogenosti 1 mjesec nakon 3. doze (26 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 56 ispitanika u dobi od 5 do < 12 godina, 11 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) i 1 mjesec nakon 4. doze (16 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 31 ispitanik u dobi od 5 do < 12 godina, 6 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) u populaciji u kojoj se imunogenost mogla procijeniti i u kojoj nije bilo dokaza prethodne infekcije dokazan je imunosni odgovor potaknut cjepivom. Opaženo je da su GMT-ovi, u usporedbi s razinama opaženima prije ispitivanog cijepljenja, bili znatno viši 1 mjesec nakon 3. doze i da su bili još više povećani 1 mjesec nakon 4. doze te da su i dalje bili visoki 6 mjeseci nakon 4. doze u svim dobnim skupinama i podskupinama prema bolesti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženkama štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((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-fosfokolin (DSPC)
kolesterol
trometamol
trometamolklorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Zamrznuto se cjepivo po isporuci može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Unutar roka valjanosti od 18 mjeseci, odmrznute (prethodno zamrznute) bočice mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C to 8 °C.

Postupak odmrzavanja
Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranje s 10 bočica cjepiva može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8°C:

- **narančasti poklopac:** tijekom 4 sata
- **smeđi poklopac ili žuti poklopac:** 2 sata .
  Pojedinačne bočice mogu se odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice
10-tjedno čuvanje i transport na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 18 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo počne čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, na kutiji se mora zabilježiti novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora primijeniti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni rok valjanosti treba prekrižiti.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Novi rok valjanosti već mora biti zabilježen na kutiji tako da se vidi rok valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni rok valjanosti već mora biti prekrižen.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, i unutar razdoblja čuvanja od 10 tjedana na temperaturi između 2 °C i 8 °C.
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući do 12 sati nakon prvog probijanja čepa.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Razrijeđeno cjepivo

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 ºC do 30 ºC nakon razrjeđivanja s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrjeđivanja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Narančasti poklopac (bočica s 10 doza)

1,3 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i **narančastim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži **10 doza**, vidjeti dio 6.6.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Smeđi poklopac (bočica s 10 doza)

0,4 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tipa I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i **smeđim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži **10 doza**, vidjeti dio 6.6.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Žuti poklopac (bočica s 3 doze)

0,48 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tipa I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i **žutim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži **3 doze**, vidjeti dio 6.6.

Veličina pakiranja: 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Narančasti poklopac (bočica s 10 doza) ili smeđi poklopac (bočica s 10 doza)

*Upute za rukovanje bočicom s **narančastim poklopcem** ili **smeđim poklopcem** prije primjene*
Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica:
  - **narančasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (djeca u dobi od 5 do

11 godina) ili
- **smeđi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka ili bočica ima poklopac drugačije boje, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno:
  - **narančasti poklopac**: 4 sata da se odmrzne
  - **smeđi poklopac**: 2 sata da se odmrzne.
- Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

*Razrjeđivanje sadržaja bočice s **narančastim poklopcem** ili **smeđim poklopcem***

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s:
  - **narančastim poklopcem**: **1,3 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
  - **smeđim poklopcem**: **2,2 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući zrak.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

*Priprema doza od **0,2 ml** iz bočice s **narančastim poklopcem** ili **smeđim poklopcem***

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti **10 doza** od **0,2 ml**.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite **0,2 ml** cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.
  Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati **0,2 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,2 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Žuti poklopac (bočica s 3 doze)

*Upute za rukovanje bočicom sa **žutim poklopcem** prije primjene*
Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **žuti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka ili bočica ima poklopac drugačije boje, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

*Razrjeđivanje sadržaja bočice sa **žutim poklopcem***
- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,1 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,1 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

*Priprema doza od **0,3 ml** iz bočice sa **žutim poklopcem***
- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 1,58 ml od kojih se mogu dobiti **3 doze** od **0,3 ml**.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite **0,3 ml** cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Za izvlačenje 3 doze iz jedne bočice mogu se upotrijebiti **standardne štrcaljke i/ili igle**.
- Jedna doza mora sadržavati **0,3 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,3 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Narančasti poklopac (bočica s 10 doza)

EU/1/20/1528/021

Smeđi poklopac (bočica s 10 doza)

EU/1/20/1528/024

Žuti poklopac (bočica s 3 doze)

EU/1/20/1528/026

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ne razrjeđivati prije primjene.

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav cjepiva Comirnaty JN.1

Oblik cjepiva	**Spremnik**	**Doza(e) po spremniku (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6)**	**Sadržaj po dozi**
Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju	jednodozna bočica (sivi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	Jedna doza (0,3 ml) sadrži 30 mikrograma bretovamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.
	višedozna bočica (2,25 ml) (sivi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	
Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	napunjena štrcaljka	1 doza od 0,3 ml	
Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju	jednodozna bočica (plavi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	Jedna doza (0,3 ml) sadrži 10 mikrograma bretovamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.
	višedozna bočica (plavi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	

Bretovameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron JN.1).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju.

Cjepivo Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju bijela je do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

Cjepivo Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju bistra je do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty JN.1 disperzija za injekciju indiciran je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 5 godina i starijih.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml osobama u dobi od 12 godina i starijima bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty JN.1 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina)
Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml djeci u dobi od 5 do 11 godina bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty JN.1 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirane osobe
Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starija populacija
Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od 65 godina i starijih.

Način primjene

Comirnaty JN.1 disperzija za injekciju mora se primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6). Ne razrjeđivati prije primjene.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

Jednodozne bočice
Jedna jednodozna bočica cjepiva Comirnaty JN.1 sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.
- Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva Comirnaty JN.1.
- Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Višedozne bočice
Jedna višedozna bočica cjepiva Comirnaty JN.1 sadrži 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Napunjene štrcaljke
- Jedna jednodozna napunjena štrcaljka cjepiva Comirnaty JN.1 sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.
- Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite cijeli sadržaj.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija
Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis
Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima i njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu

medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću
Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti
Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi
Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe
Sigurnost i imunogenost ovog cjepiva procijenjene su u ograničenog broja imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Djelotvornost cjepiva Comirnaty JN.1 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite
Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva
Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty JN.1 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju može se primjenjivati istodobno s cjepivom protiv sezonske gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primjenjivati istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primjenjivati istodobno s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primjenjivati istodobno s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv RSV-a i visokom dozom cjepiva protiv gripe.

Različita cjepiva koja se daju injekcijom moraju se primijeniti na različita mjesta.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom trudnoće.

Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja o primjeni cjepiva Comirnaty u trudnih ispitanica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty JN.1 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty JN.1 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty JN.1 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty JN.1 izveden je iz podataka o prethodnom cjepivu Comirnaty.

Prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty
Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty 10 µg, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebom kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 50%), glavobolja (> 30%), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije (≥ 20%), mialgija, zimica i proljev (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja
U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 2408 djece u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5,3 do 19,4 mjeseca) nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023. (medijan trajanja praćenja 6,4 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepljenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina nakon docjepljivanja bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 30%), glavobolja (> 20%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgija i pireksija (> 20 %).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze
U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebom kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgija (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja
Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je ≥ 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgija (> 20%).

U ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen ≥ 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon daljnjeg docjepljivanja
O sigurnosti docjepljivanja cjepivom Comirnaty ispitanika u dobi od 12 godina i starijih zaključeno je na temelju podataka o sigurnosti docjepljivanja cjepivom Comirnaty iz ispitivanja u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih.

Podskupina od 325 odraslih u dobi od 18 do ≤ 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty 90 do 180 dana nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty iznosio je 1,4 mjeseca do datuma prestanka prikupljanja podataka, 11. ožujka 2022. Najčešće nuspojave u tih ispitanika bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 70%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija i zimica (> 20%) te artralgija (> 10%).

Podskupina od 305 odraslih u dobi > 55 godina iz ispitivanja 4 (faze 3) koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty 5 do 12 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty iznosio je najmanje 1,7 mjeseci do datuma prestanka prikupljanja podataka, 16. svibnja 2022. Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty (treća doza). Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od > 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%), mialgija i zimica (> 10%).

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19
U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron
Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 6,3 mjeseca.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do

11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%) i bol u mišićima (> 10%).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)
U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 50%), glavobolja (> 40%), bol u mišićima (> 20%), zimica (> 10%) i bol u zglobovima (> 10%).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja i iskustva nakon dobivanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija[a]
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija[b], angioedem[b])
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica[d]; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca[c]
	nepoznato	parestezija[d], hipoestezija[d]
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis[d]; perikarditis[d]
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev[d]
	često	mučnina, povraćanje[d,j]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem[d]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima[e]
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje[i]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; umor; zimica; pireksija[f], oticanje na mjestu primjene injekcije

	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije[h]
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo[d]; oticanje lica[g]

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze (≤ 2,8%) nego nakon primarnih doza cjepiva (≤ 0,9%).
b. Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko".
c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
h. Učestalost crvenila na mjestu primjene injekcije bila je veća (vrlo često) u djece u dobi od 5 do 11 godina u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 5 i više godina.
i. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.
j Prema kategoriji učestalosti, povraćanje je bilo vrlo često u trudnica u dobi od 18 i više godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 5 do 18 godina.

Posebne populacije

Novorođenčad trudnih ispitanica – nakon 2 doze cjepiva Comirnaty
Ispitivanje C4591015 (ispitivanje 9) bilo je placebom kontrolirano ispitivanje faze 2/3 u kojem je procijenjeno ukupno 346 trudnih ispitanica koje su primile cjepivo Comirnaty (n = 173) ili placebo (n = 173). Novorođenčad (Comirnaty n = 167 ili placebo n = 168) je procjenjivana u razdoblju do 6 mjeseci. Nisu pronađeni razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti koji bi se mogli pripisati cijepljenju majke cjepivom Comirnaty.

Imunokompromitirani ispitanici (odrasli i djeca)
U ispitivanju C4591024 (ispitivanje 10), ukupno su 124 imunokompromitirana ispitanika u dobi od 2 i više godina primila cjepivo Comirnaty (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost pri istodobnoj primjeni drugog cjepiva

Istodobna primjena s cjepivom protiv sezonske gripe
U ispitivanju 8, ispitivanju faze 3, ispitanici u dobi od 18 do 64 godine koji su primili Comirnaty primijenjen istodobno s četverovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv sezonske gripe pa 1 mjesec poslije placebo uspoređeni su s ispitanicima koji su primili inaktivirano cjepivo protiv gripe s placebom pa 1 mjesec poslije samo Comirnaty (n = 553 naprema 564 ispitanika).

Istodobna primjena s pneumokoknim konjugiranim cjepivom
U ispitivanju 11 (B7471026), ispitivanju faze 3, ispitanici u dobi od 65 i više godina koji su bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primijenjenim istodobno s 20-valentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom (20vPNC) (n = 187) uspoređeni su s ispitanicima koji su primili samo Comirnaty (n = 185).

Istodobna primjena s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv RSV-a ili s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv RSV-a i visokom dozom cjepiva protiv gripe
U ispitivanju 12 (C5481001), ispitivanju faze 1/2, ispitanici u dobi od 65 i više godina koji su istodobno primili cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i cjepivo protiv RSV-a u jednu ruku plus visoku dozu četverovalentnog cjepiva protiv gripe (n = 158) ili placebo (n = 157) u suprotnu ruku uspoređeni su s ispitanicima koji su primili pojedinačna cjepiva primijenjena s placebom.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis
Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI: 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI: 0,37 – 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi primjene doza cjepiva Comirnaty koje su bile više od preporučenih. Uglavnom, štetni događaji zabilježeni uz predoziranje bili su slični poznatom profilu nuspojava cjepiva Comirnaty.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron
Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepljenje i bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primili su docjepnu dozu

(četvrta doza) cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjepiva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**Vrijeme uzimanja uzorka[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMR[d] (95% CI[d])**
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa upotrebom modela linearne regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepna skupina.
e. SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama seroloških odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 4).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama seroloških odgovora (tablica 4).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 5).

Tablica 4. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty u podskupini ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**n[a]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**GMR[c] (95% CI[c])**	**GMR[c] (95% CI[c])**
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	-	-	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)[g]
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	N[h]	n[i] (%) (95% CI[k])	N[h]	n[i] (%) (95% CI[k])	N[h]	n[i] (%) (95% CI[j])	Razlika[k] (95% CI[l])	Razlika[k] (95% CI[l])
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa ≥ 4 × LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobna skupina.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
f. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
g. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a ≥ 0,8.
h. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
i. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
j. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
k. Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
l. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -10%.
n. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -5%.

Tablica 5. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 –prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzorka[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	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)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studenove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 1/2/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepljenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključenja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze

U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m^2, kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 18 198 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)[e]**
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebom iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanima s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebom kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 20 998 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	Djelotvornost cjepiva % (95% CI[e])
svi ispitanici[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
f. Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebom, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19
Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 8) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])	**Placebo slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[c])**
nakon 1. doze[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:
- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom ≤ 93% pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotočnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među

ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebom za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 9. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 9. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza Nª = 1305 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)**
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara

bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.

b. n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.

c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

d. n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunosnih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunosnim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunosne usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine (djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 10.

Tablica 10. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19		od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina	
		10 µg/doza od 5 do 11 godina N[a] = 264	30 µg/doza od 16 do 25 godina N[a] = 253		
	Vremenska točka[b]	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMR[d] (95% CI[d])**	**Postigli cilj imunosne usporedivosti[e] (D/N)**
Geometrijska srednja vrijednost 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela[f] (GMT[c])	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremenska točka[b]	**n[g] (%) (95% CI[h])**	**n[g] (%) (95% CI[h])**	**Razlika %[i] (95% CI[j])**	**Postigli cilj imunosne usporedivosti[k] (D/N)**
Stopa seroloških odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela[f]	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez seroloških ili virusoloških dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja ≥ 4 × LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
b. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
e. Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,8.

f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
i. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja
Učinkovitost docjepljivanja cjepivom Comirnaty temeljila se na procjeni 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) u ispitivanju 2. U tom je ispitivanju docjepljivanje provedeno 5 do 8 mjeseci (medijan: 7 mjeseci) nakon druge doze. U ispitivanju 2, analize NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja u usporedbi s onim 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja u osoba u dobi od 18 do 55 godina bez seroloških ili virusoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja pokazale su neinferiornost i omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i razlike u stopama seroloških odgovora. Serološki odgovor u ispitanika definiran je kao postizanje ≥ 4-strukog povećanja vrijednosti NT50 u odnosu na početnu (prije primarnog cijepljenja). Ove su analize sažeto prikazane u tablici 11.

Tablica 11. Test neutralizacije SARS-CoV-2 – NT50 (titar)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – usporedba GMT vrijednosti i stope seroloških odgovora 1 mjesec nakon docjepljivanja i 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja – ispitanici u dobi od 18 do 55 godina bez dokaza infekcije u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja* – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost docjepljivanja±

	n	1 mjesec nakon docjepljivanja (95% CI)	1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (95% CI)	1 mjesec nakon docjepljivanja - 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (97,5% CI)	Postignuta ciljana neinferiornost (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost (GMT[b]) 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela	212[a]	2466,0[b] (2202,6; 2760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	D[d]
Stopa seroloških odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela†	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	D[i]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

† SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez seroloških ili virusoloških dokaza (u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja dozom cjepiva Comirnaty) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativna N-vezujuća protutijela [serum] i SARS-CoV-2 nije otkriven NAAT-om [bris nosa]) koji su imali i negativan NAAT (bris nosa) pri bilo kojem neplaniranom dolasku do 1 mjesec nakon docjepljivanja.

± Svi pogodni ispitanici koji su primili 2 doze cjepiva Comirnaty sukladno prvobitnoj randomizaciji, koji su drugu dozu primili unutar unaprijed definiranog razdoblja (između 19. i 42. dana nakon prve doze),

docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty, nakon docjepljivanja imali su najmanje 1 valjan i određen rezultat imunogenosti na temelju uzorka krvi uzetog unutar odgovarajućeg razdoblja (između 28. i 42. dana nakon docjepljivanja) i u kojih nije bilo nikakvog drugog važnog odstupanja od plana ispitivanja prema procjeni kliničara.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa u obje vremenske točke uzimanja uzorka unutar zadanog razdoblja.
b. GMT i 2-strani 95%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR i 2-strani 97,5%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritama testa i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
d. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za GMR > 0,67 i ako je procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,80.
e. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa na provedenom testu na početku ispitivanja, 1 mjesec nakon druge doze i 1 mjesec nakon docjepljivanja unutar zadanog razdoblja. Te su vrijednosti nazivnici u izračunavanju postotaka.
f. Broj ispitanika sa serološkim odgovorom na provedenom testu na primijenjenu dozu / u vremenskoj točki uzimanja uzorka. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
g. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (1 mjesec nakon docjepljivanja – 1 mjesec nakon druge doze).
h. Prilagođeni Waldov 2-strani CI za razliku u udjelima, izraženo u postotcima.
i. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za postotnu razliku > -10%.

Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih – nakon docjepljivanja
Interim analizom djelotvornosti u ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja provedenom u približno 10 000 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih uključenih iz ispitivanja 2, procijenjeni su potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19 zabilježeni u razdoblju od najmanje 7. dana nakon docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka 5. listopada 2021., što odgovara medijanu praćenja od 2,5 mjeseci nakon docjepljivanja. Docjepljivanje je provedeno 5 do 13 mjeseci (medijan: 11 mjeseci) nakon druge doze. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Comirnaty nakon primarnog cijepljenja procijenjena je u odnosu na placebom docijepljenu skupinu koja je dovršila samo primarno cijepljenje.

Podaci o relativnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 12. Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 88,5% do 97,9%), slično onoj opaženoj u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije. Među slučajevima primarne bolesti COVID-19 opaženima nakon 7. dana od docjepljivanja bilo je 7 primarnih slučajeva u skupini koja je primila cjepivo Comirnaty i 124 primarna slučaja u skupini koja je primila placebo.

Tablica 12. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja – ispitanici u dobi od 16 godina i stariji bez dokaza infekcije – populacija u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N[a] = 4695 slučajeva n1[b] Vrijeme praćenja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4671 slučajeva n1[b] Vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Relativna djelotvornost cjepiva[e] % (95% CI[f])**
Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon docjepljivanja) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na

protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog dolaska i koji su imali negativan rezultat testa NAAT [obrisak nosa] prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon docjepljivanja).

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon docjepljivanja do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Relativna djelotvornost cjepiva Comirnaty u docijepljenoj skupini u odnosu na skupinu koja je primila placebo (nisu docijepljeni).
f. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za relativnu djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno za vrijeme praćenja.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 13.

Tablica 13. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

	Vrijeme uzimanja uzorka[a]		
Test	**1 mjesec nakon docjepljivanja (n^b = 67)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon 2. doze (n^b = 96)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze** **GMR[d] (95% CI[d])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Imunogenost doze za docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

O učinkovitosti doze cjepiva Comirnaty (30 µg) za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) zaključeno je iz podataka o imunogenosti iz neovisnog otvorenog kliničkog ispitivanja faze I/II (NCT04889209) koje su proveli Državni zavodi za zdravstvo (engl. *National Institutes of Health*, NIH) u Sjedinjenim Američkim Državama. U tom su ispitivanju docijepljene dozom cjepiva Comirnaty (30 µg) odrasle osobe (u dobi od 19 do 80 godina) koje su dovršile primarno cijepljenje dvjema dozama cjepiva tvrtke Moderna od 100 µg (N = 51, srednja vrijednost dobi 54±17), jednom dozom cjepiva tvrtke Janssen (N = 53, srednja vrijednost dobi 48±14) ili dvjema dozama cjepiva

Comirnaty od 30 µg (N = 50, srednja vrijednost dobi 50±18) najmanje 12 tjedana prije uključenja u ispitivanje i koje su navele da nisu imale infekciju virusom SARS-CoV-2. Docjepljivanje cjepivom Comirnaty povećalo je GMR titra neutralizirajućih protutijela nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Janssen 36 puta, nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Moderna 12 puta i nakon primarnog cijepljenja cjepivom Comirnaty 20 puta.

Heterologno docjepljivanje cjepivom Comirnaty procijenjeno je i u ispitivanju faze II pod nazivom CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), multicentričnom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju docjepljivanja trećom dozom cjepiva protiv bolesti COVID-19, u kojem je 107 odraslih ispitanika (medijan dobi 71 godina, interkvartilni raspon od 54 do 77 godina) randomizirano najmanje 70 dana nakon 2 doze cjepiva tvrtke AstraZeneca protiv bolesti COVID-19. Nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke AstraZeneca protiv bolesti COVID-19, GMR NT50 na testu neutralizacije pseudovirusa (divlji tip) povećao se 21,6 puta poslije heterologno docjepljivanja cjepivom Comirnaty (n = 95).

Imunogenost u ispitanika u dobi od > 55 godina – nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty (30 µg)
U interim analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 4 (podispitivanje E), 305 ispitanika u dobi od > 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 5 do 12 mjeseci nakon primanja 3. doze. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 8.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina – nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty (30 µg)
U podispitivanju D [podskupina iz ispitivanja 2 (faze 3) i ispitivanja 4 (faze 3)], 325 ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 90 do 180 dana nakon što su primili 3. dozu. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 14.

Tablica 14. Sažeti prikaz podataka o imunogenosti u ispitanika u C4591031 podispitivanju D (potpuna proširena skupina iz kohorte 2) i podispitivanju E (podskupina za ocjenjivanje imunogenosti iz proširene kohorte) koji su docijepljeni cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon docjepljivanja – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

	Doza/ vrijeme uzimanja uzorka[a]	**Podispitivanje D (u dobi od 18 do ≤ 55 godina) Comirnaty 30 µg**		**Podispitivanje E (u dobi od > 55 godina) Comirnaty 30 µg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (95% CI[d])**	**N[b]**	**GMT (95% CI[d])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – omikron BA.1 – NT50 (titar)	1/prije cijepljenja	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mjesec	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	1/prije cijepljenja	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1/1 mjesec	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Stopa seroloških odgovora 1 mjesec nakon 4. doze		**N[c]**	**n[e] (%) (95% CI[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (95% CI[f])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – omikron BA.1 – NT50 (titar)	1/1 mjesec	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)

SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	1/1 mjesec	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Medijan vremena od 3. doze do 4. doze cjepiva Comirnaty 30 µg iznosi 4,0 mjeseca za kohortu 2 u podispitivanju D i 6,3 mjeseca za proširenu kohortu u podispitivanju E.
Napomena: Potpuna proširena skupina iz podispitivanja D = kohorta 2 iz koje je isključena skupina probnih ispitanika (engl. *sentinel group*); podskupina za procjenu imunogenosti u podispitivanju E = uzorak od 230 ispitanika u svakoj cijepnoj skupini nasumično odabran iz proširene kohorte.
Napomena: u analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (prije uzimanja uzorka krvi 1 mjesec nakon ispitivanog cijepljenja) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom dolaska na ispitivano cijepljenje i dolaska 1 mjesec nakon ispitivanog cijepljenja, negativan rezultat testa NAAT [obrisak nosa] prilikom dolaska na cijepljenje i prilikom svakog drugog neplaniranog dolaska prije uzimanja uzorka krvi 1 mjesec nakon ispitivanog cijepljenja) i koji u povijesti bolesti nisu imali COVID-19.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struki porast od početne razine (prije ispitivanog cijepljenja). Ako su vrijednosti izmjerene na početku ispitivanja bile manje od LLOQ, vrijednosti ≥ 4 × LLOQ izmjerene poslije cijepljenja smatrale su se serološkim odgovorom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka.
d. GMT i 2-strani 95% CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa manji od LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
e. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
f. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.

Imunogenost u trudnih ispitanica i u novorođenčadi koju su rodile trudne ispitanice – nakon 2 doze cjepiva Comirnaty

Ispitivanje 9 bilo je multinacionalno, placebom kontrolirano ispitivanje faze 2/3 sa zaslijepljenim promatračima koje je uključilo trudnice u dobi od 18 i više godina radi primanja 2 doze cjepiva Comirnaty (n = 173) ili placeba (n = 173). Trudne ispitanice primile su 1. dozu cjepiva Comirnaty između 24. i 34. tjedna gestacije, a većina (90,2%) je primila drugu dozu u razdoblju od 19 do 23 dana nakon 1. doze.

Provedena je deskriptivna analiza imunogenosti u kojoj su trudnice koje su primile cjepivo Comirnaty u ispitivanju 9 bile uspoređene s komparatorskom podskupinom ispitanica koje nisu bile trudne iz ispitivanja 2 te je procijenjen omjer GMT-ova (GMR) neutralizirajućih protutijela 1 mjesec nakon 2. doze. Populacija za procjenu imunogenosti koja je primila Comirnaty, a sastojala se od trudnih ispitanica iz ispitivanja 9 (n = 111) i ispitanica koje nisu bile trudne iz ispitivanja 2 (n = 114), imala je medijan dobi od 30 godina (raspon dobi od 18 do 44 godina) i obuhvatila je 37,8% odnosno 3,5% onih s pozitivnim početnim SARS-CoV-2 statusom.

Među ispitanicama bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, opaženi 50%-tni GMT neutralizirajućih protutijela na virus SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze bio je niži u trudnih ispitanica (ispitivanje 9) nego u ispitanica koje nisu bile trudne (ispitivanje 2) (omjer GMT-ova [GMR] iznosio je 0,67 (95% CI: 0,50; 0,90)).

Među ispitanicama s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, modelu prilagođen GMT 1 mjesec nakon 2. doze bio je sličan u trudnih ispitanica u usporedbi s ispitanicama koje nisu bile trudne (modelu prilagođen omjer GMT-ova [GMR] bio je 0,95 (95% CI: 0,69; 1,30). Modelu prilagođeni GMT i GMR izračunani su na temelju regresijskog modela s prilagodbom za dob i početni titar neutralizirajućih protutijela.

Imunogenost u imunokompromitiranih ispitanika (odraslih i djece)
Ispitivanje 10 otvoreno je ispitivanje faze 2b (n = 124) koje je uključilo imunokompromitirane ispitanike u dobi od 2 do < 18 godina na imunomodulacijskoj terapiji ili s presađenim solidnim organom (u prethodna 3 mjeseca) koji primaju imunosupresive ili im je presađena koštana srž ili matične stanice najmanje 6 mjeseci prije uključenja, te imunokompromitirane ispitanike u dobi od 18 i više godina koji se liječe od raka pluća ne-malih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) ili kronične limfocitne leukemije (KLL), koji su na hemodijalizi zbog posljedica završnog stadija bubrežne bolesti ili primaju imunomodulacijsku terapiju zbog autoimunosne upalne bolesti. Ispitanici su primili 4 doze cjepiva Comirnaty prema svojoj dobi (3 µg, 10 µg ili 30 µg); prve 2 doze primijenjene su u razmaku od 21 dan, treća doza primijenjena je 28 dana poslije druge, a četvrta 3 do 6 mjeseci poslije treće doze.

Analizom podataka o imunogenosti 1 mjesec nakon 3. doze (26 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 56 ispitanika u dobi od 5 do < 12 godina, 11 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) i 1 mjesec nakon 4. doze (16 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 31 ispitanik u dobi od 5 do < 12 godina, 6 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) u populaciji u kojoj se imunogenost mogla procijeniti i u kojoj nije bilo dokaza prethodne infekcije dokazan je imunosni odgovor potaknut cjepivom. Opaženo je da su GMT-ovi, u usporedbi s razinama opaženima prije ispitivanog cijepljenja, bili znatno viši 1 mjesec nakon 3. doze i da su bili još više povećani 1 mjesec nakon 4. doze te da su i dalje bili visoki 6 mjeseci nakon 4. doze u svim dobnim skupinama i podskupinama prema bolesti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženkama štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od

vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((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-fosfokolin (DSPC)
kolesterol
trometamol
trometamolklorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Bočice

Neotvorene bočice
Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Unutar roka valjanosti od 18 mjeseci, odmrznute (prethodno zamrznute) bočice mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Postupak odmrzavanja
Jednodozne bočice
Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice
Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 višedoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice
10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 18 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo prenese na temperaturu od 2 °C do 8 °C, na kutiju se mora zapisati novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora biti čuvano na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Na kutiji mora biti napisan novi datum isteka roka valjanosti koji se odnosi na datum isteka roka valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, unutar 10-tjednog razdoblja čuvanja na temperaturi između 2 °C i 8 °C
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući i razdoblje do 12 sati nakon što je čep bočice prvi put probijen.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Otvorene bočice

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 ºC do 30 ºC, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak otvaranja ne isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

Napunjene štrcaljke

Provjerite uvjete čuvanja navedene za različite vrste napunjenih štrcaljki.

Plastične napunjene štrcaljke
Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

12 mjeseci kad se čuvaju na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Unutar roka valjanosti od 12 mjeseci, odmrznute (prethodno zamrznute) napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C to 8 °C.

Postupak odmrzavanja plastičnih napunjenih štrcaljki
Zamrznuto pakiranje s 10 napunjenih štrcaljki treba odmrzavati dok su u originalnoj kutiji tijekom 2 sata na temperaturi od 2 °C to 8 °C ili 60 minuta na sobnoj temperaturi (do 30 °C).

Odmrznute (prethodno zamrznute) plastične napunjene štrcaljke
10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 12 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo prenese na temperaturu od 2 °C do 8 °C, na kutiju se mora zapisati novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora biti čuvano na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Na kutiji mora biti napisan novi datum isteka roka valjanosti koji se odnosi na datum isteka roka valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.

Prije upotrebe, odmrznute napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C i njima se smije rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku
Sljedeće informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Ako se jedna zamrznuta napunjena štrcaljka odmrzava zasebno izvan kutije na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ta se napunjena štrcaljka ne smije čuvati i mora se odmah upotrijebiti.

Podaci o stabilnosti pokazuju da je napunjena štrcaljka stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od −2 °C do 2 °C, unutar 10-tjednog razdoblja čuvanja na temperaturi između 2 °C i 8 °C.

Staklene napunjene štrcaljke
Cjepivo se isporučuje i čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo u hladnjaku).
12 mjeseci kad se čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Prije upotrebe, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C i njima se smije rukovati pri sobnoj svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice i plastične napunjene štrcaljke

Jednodozne bočice, višedozne bočice i zamrznute plastične napunjene štrcaljke čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Staklene napunjene štrcaljke

Staklene napunjene štrcaljke čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZAVATI.

Bočice i napunjene štrcaljke

Cjepivo čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablica 15. Vrsta i sadržaj spremnika cjepiva Comirnaty JN.1

Oblik cjepiva	**Sadržaj**	**Spremnik**	**Doza(e) po spremniku (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6)**	**Veličina pakiranja**
Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju	Isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.	jednodozna bočica (sivi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	10 bočica
		višedozna bočica (2,25 ml) (sivi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	10 bočica ili 195 bočica

Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Isporučuje se kao jednodozna napunjena štrcaljka s čepom klipa (sintetska bromobutilna guma) i kapicom za vrh (sintetska bromobutilna guma), bez igle.	dugačke plastične štrcaljke od cikloolefinskog kopolimera od 1 ml štrcaljka od stakla tipa I	1 doza od 0,3 ml	10 napunjenih štrcaljki
Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju	Isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.	jednodozna bočica (plavi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	10 bočica
		višedozna bočica (2,25 ml) (plavi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty JN.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

Upute za jednodozne i višedozne bočice

- **Provjerite** ima li bočica:
  - **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (dob od 12 godina i stariji) ili
  - **plavi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
  - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
  - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao:

- **sivi poklopac:** bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica
- **plavi poklopac:** bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica.

- Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
  - Jednodozne bočice
    - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
    - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
  - Višedozne bočice
    - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
    - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
    - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty JN.1.
    - Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
    - Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
    - Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
    - Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na višedoznu bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

<u>Upute za napunjene štrcaljke</u>

Plastične napunjene štrcaljke

- Zamrznute napunjene štrcaljke moraju biti potpuno odmrznute prije primjene.
  - Pakiranje od 10 napunjenih štrcaljki može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Treba mu 2 sata da se odmrzne.
  - Druga je mogućnost odmrznuti kutiju s 10 zamrznutih napunjenih štrcaljki na sobnoj temperaturi (do 30 °C), što će trajati 60 minuta.
- Ako se jedna napunjena štrcaljka odmrzava zasebno izvan kutije na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ta se napunjena štrcaljka mora odmah upotrijebiti.
- Nakon što su napunjene štrcaljke prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju. Ako su zaprimljene na temperaturi od 2 °C do 8 °C, provjerite je li zapisan novi datum isteka roka valjanosti.
- Odmrznute (prethodno zamrznute) napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
- Prije primjene, odmrznute napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturama od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.
- Uklonite kapicu s vrha, polako je zakrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte tresti. Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite sav sadržaj.

Staklene napunjene štrcaljke

- Prije primjene, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturama od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.
- Uklonite kapicu s vrha, polako je zakrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte tresti. Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite sav sadržaj.

<u>Zbrinjavanje</u>

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tablica 16. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet cjepiva Comirnaty JN.1

Oblik cjepiva	**Spremnik**	**Broj odobrenja**
Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju	Jednodozne bočice	EU/1/20/1528/028
	Višedozne bočice	EU/1/20/1528/029
Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Plastična napunjena štrcaljka	EU/1/20/1528/031
	Staklena napunjena štrcaljka	EU/1/20/1528/030
Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju	Jednodozne bočice	EU/1/20/1528/032
	Višedozne bočice	EU/1/20/1528/033

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav cjepiva Comirnaty JN.1

Oblik cjepiva	**Spremnik**	**Doze po spremniku (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6)**	**Sadržaj po dozi**
Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju	višedozna bočica (1,3 ml) (narančasti poklopac)	10 doza od 0,2 ml nakon razrjeđivanja	Jedna doza (0,2 ml) sadrži 10 mikrograma bretovamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.
Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju	višedozna bočica (0,4 ml) (smeđi poklopac)	10 doza od 0,2 ml nakon razrjeđivanja	Jedna doza (0,2 ml) sadrži 3 mikrograma bretovamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.
	višedozna bočica (0,48 ml) (žuti poklopac)	3 doze od 0,3 ml nakon razjeđivanja	Jedna doza (0,3 ml) sadrži 3 mikrograma bretovamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Bretovameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron JN.1).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).

Cjepivo Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju bijela je do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

Cjepivo Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju:

Spremnik	Izgled
Višedozna bočica (0,4 ml) (smeđi poklopac)	Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9).
Višedozna bočica (0.48 ml) (žuti poklopac)	Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty JN.1 koncentrat za disperziju za injekciju indiciran je u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina)
Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno kao jedna doza od 0,2 ml djeci u dobi od 5 do 11 godina bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty JN.1 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja nisu dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 niti preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2
Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno u 3 doze za primarno cijepljenje. Preporučuje se primijeniti drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ako dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navrši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja su dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2
Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno kao jedna doza dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirane osobe
Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Međusobna zamjenjivost
Primarno cijepljenje cjepivom Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza može se provesti bilo kojim prethodnim ili sadašnjim cjepivom Comirnaty, ali ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje ne smije se prekoračiti. Primarno cijepljenje provodi se samo jedanput.

Međusobna zamjenjivost cjepiva Comirnaty s cjepivima protiv bolesti COVID-19 drugih proizvođača nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Način primjene

Comirnaty JN.1 koncentrat za disperziju za injekciju mora se nakon razrjeđivanja primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Narančasti poklopac (bočica s 10 doza) ili smeđi poklopac (bočica s 10 doza)
Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty JN.1 s **narančastim poklopcem** ili **smeđim poklopcem** sadrže **10 doza od 0,2 ml** cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 10 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje 10 doza iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:
- Jedna doza mora sadržavati **0,2 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,2 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Žuti poklopac (bočica s 3 doze)
Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty JN.1 sa **žutim poklopcem** sadrže **3 doze od 0,3 ml** cjepiva. Za izvlačenje 3 doze iz jedne bočice mogu se upotrijebiti standardne štrcaljke i igle. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:
- Jedna doza mora sadržavati **0,3 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,3 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Preporučeno mjesto za primjenu injekcije u dojenčadi u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci je anterolateralna strana bedra. U djece u dobi od 1 do 4 godine, preporučeno mjesto za primjenu injekcije je anterolateralna strana bedra ili deltoidni mišić. U osoba u dobi od 5 godina i starijih najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija
Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis
Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima ili njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću
Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti
Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi
Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe
Sigurnost i imunogenost ovog cjepiva procijenjene su u ograničenog broja imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Djelotvornost cjepiva Comirnaty JN.1 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite
Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva
Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty JN.1 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty JN.1 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom trudnoće.

Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja o primjeni cjepiva Comirnaty u trudnih ispitanica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty JN.1 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty JN.1 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty JN.1 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty JN.1 izveden je iz podataka o prethodnim cjepivima Comirnaty.

Prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty
Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon 3 doze
U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 2176 dojenčadi (1458 primilo je prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty 3 µg i 718 primilo je placebo) bilo je u dobi od 6 do 23 mjeseca. Na temelju podataka u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023., 720 dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (483 Comirnaty 3 µg i 237 placebo) praćeno je tijekom medijana od 1,7 mjeseci nakon treće doze.

Najčešće nuspojave u dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila bilo koju od doza u sklopu primarnog cijepljenja uključivale su razdražljivost (> 60%), omamljenost (> 40%), smanjeni apetit (> 30%), osjetljivost na mjestu primjene injekcije (> 20%), crvenilo na mjestu primjene injekcije i vrućicu (> 10%).

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon 3 doze
U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 3541 dijete (2368 Comirnaty 3 µg i 1173 placebo) bilo je u dobi od 2 do 4 godine. Na temelju podataka u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023., 1268 djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (863 Comirnaty 3 µg i 405 placebo) praćeno je tijekom medijana od 2,2 mjeseca nakon treće doze.

Najčešće nuspojave u djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila bilo koju od doza u sklopu primarnog cijepljenja uključivale su bol na mjestu primjene injekcije i umor (> 40%), crvenilo na mjestu primjene injekcije i vrućicu (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebom kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 50%), glavobolja (> 30%), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije (≥ 20%), mialgija, zimica i proljev (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja
U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 2408 djece u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5,3 do 19,4 mjeseca) nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023. (medijan trajanja praćenja 6,4 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepljenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina nakon docjepljivanja bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 30%), glavobolja (> 20%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgija i pireksija (> 20 %).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze
U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty 30 µg, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebom kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgija (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja
Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je ≥ 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgija (> 20%).

U ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen ≥ 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19
U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron
Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U 2 skupine u ispitivanju 6 (faze 3, skupine 2 i 3), 160 ispitanika (92 u skupini 2; 68 u skupini 3) u dobi od 6 do 23 mjeseca koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 do 8,6 mjeseci nakon

primanja 3. doze ako su bili u skupini 2 odnosno 3,8 do 12,5 mjeseci nakon primanja 3. doze ako su bili u skupini 3. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 4,4 mjeseca u skupini 2 i 6,4 mjeseca u skupini 3.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca bile su razdražljivost (> 30%), smanjeni apetit (> 20%), omamljenost, osjetljivost na mjestu injekcije i vrućica (> 10%).

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U 2 skupine u ispitivanju 6 (faze 3, skupine 2 i 3), 1207 ispitanika (218 u skupini 2, 989 u skupini 3) u dobi od 2 do 4 godine koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 do 8,6 mjeseci nakon primanja 3. doze ako su bili u skupini 2 odnosno 2,8 do 17,5 mjeseci nakon primanja 3. doze ako su bili u skupini 3. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 4,6 mjeseci u skupini 2 i 6,3 mjeseca u skupini 3.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 2 do 4 godine bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 30%) i umor (> 20%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 6,3 mjeseca.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%) i bol u mišićima (> 10%).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)
U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 50%), glavobolja (> 40%), bol u mišićima (> 20%), zimica (> 10%) i bol u zglobovima (> 10%).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja i iskustva nakon dobivanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija[a]
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip[i], pruritus, urtikarija[b], angioedem[b])
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit[j]
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost[k]
	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja; omamljenost[k]
	manje često	omaglica[d]; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca[c]
	nepoznato	parestezija[d], hipoestezija[d]
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis[d]; perikarditis[d]
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev[d]
	često	mučnina, povraćanje[d,m]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem[d]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima[e]
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje[l]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; osjetljivost na mjestu primjene injekcije[k]; umor; zimica; pireksija[f], oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije[h]
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo[d]; oticanje lica[g]

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze (≤ 2,8%) nego nakon primarnih doza cjepiva (≤ 0,9%).
b. Učestalost urtikarije (ispitanici u dobi od 5 godina i stariji) i angioedema (ispitanici u dobi od 6 mjeseci i stariji) bila je u kategoriji „rijetko“.
c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
h. Crvenilo na mjestu primjene injekcije nastalo je većom učestalošću (vrlo često) u sudionika u dobi od 6 mjeseci do 11 godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 2 i više godina.
i. Učestalost osipa bila je u kategoriji „često“ u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca.
j. Učestalost smanjenog apetita bila je u kategoriji „vrlo često“ u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca.
k. Razdražljivost, osjetljivost na mjestu primjene injekcije i omamljenost odnose se na ispitanike u dobi od 6 do 23 mjeseca.
l. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.
m Prema kategoriji učestalosti, povraćanje je bilo vrlo često u trudnica u dobi od 18 i više godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 2 do 18 godina.

Posebne populacije

Novorođenčad trudnih ispitanica – nakon 2 doze cjepiva Comirnaty
Ispitivanje C4591015 (ispitivanje 9) bilo je placebom kontrolirano ispitivanje faze 2/3 u kojem je procijenjeno ukupno 346 trudnih ispitanica koje su primile cjepivo Comirnaty (n = 173) ili placebo (n = 173). Novorođenčad (Comirnaty n = 167 ili placebo n = 168) je procjenjivana u razdoblju do 6 mjeseci. Nisu pronađeni razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti koji bi se mogli pripisati cijepljenju majke cjepivom Comirnaty.

Imunokompromitirani ispitanici (odrasli i djeca)
U ispitivanju C4591024 (ispitivanje 10), ukupno su 124 imunokompromitirana ispitanika u dobi od 2 i više godina primila cjepivo Comirnaty (vidjeti dio 5.1).

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis
Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI: 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI: 0,37 – 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi primjene doza cjepiva Comirnaty koje su bile više od preporučenih. Uglavnom, štetni događaji zabilježeni uz predoziranje bili su slični poznatom profilu nuspojava cjepiva Comirnaty.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine,

usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron
Imunogenost u doječadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 310 u dobi od 6 mjeseci do 4 godine docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) nakon što su prethodno primili 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju.

Analizama NT50 na omikron BA.4-5 i referentni soj u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su docijepljeni cjepivom Comirnaty (bivalentno BA.4-5) u ispitivanju 6 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty dokazana je superiornost odgovora na Omicron BA.4-5 na temelju GMR-a i neinferiornost temeljena na razlici u stopama seroloških odgovora te neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj temeljena na GMR-u i razlici u stopama seroloških odgovora (tablica 3).

Tablica 3. Skupina 2 iz podispitivanja B – omjeri geometrijskih sredina i razlike u postotcima ispitanika sa seroloških odgovorom (1 mjesec nakon 4. doze u ispitivanju 6 / 1 mjesec nakon 3. doze u ispitivanju 3) – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Omjeri geometrijskih sredina (1 mjesec nakon 4. doze u ispitivanju 6 / 1 mjesec nakon 3. doze u ispitivanju 3)					
	Comirnaty (bivalentno BA.4-5) (3 µg) ispitivanje 6		**Comirnaty (3 µg) podskupina u ispitivanju 3**		**Comirnaty (bivalentno BA.4-5) (3 µg) / Comirnaty (3 µg)**
Test[f]	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**GMR[c] (95% CI)[c]**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - omikron BA.4-5 - NT50 (titar)	223	1839,3 (1630,5; 2074,9)	238	941,0 (838,1; 1058,2)	1,95 (1,65; 2,31)[d]
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj - NT50 (titar)	223	6636,3 (6017,5; 7318,8)	238	7305,4 (6645,5; 8030,7)	0,91 (0,79; 1,04)[e]

Razlika u postotku ispitanika sa seroloških odgovorom (1 mjesec nakon 4. doze u ispitivanju 6/1 mjesec nakon 3. doze u ispitivanju 3)					
Test[f]	**Comirnaty (bivalentno BA.4-5) (3 µg) ispitivanje 6**		**Comirnaty (3 µg) podskupina u ispitivanju 3**		**Razlika**
	N[g]	**n[h] (%) (95% CI[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95% CI[i])**	**%[j] (95% CI[k])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - omikron BA.4-5 - NT50 (titar)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36)[l]
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48)[m]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije primanja prve doze u ispitivanju). Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa ≥ 4 × LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa pomoću modela linearne regresije s početnim logaritamski transformiranim neutralizirajućim titrovima, infektivnim statusom nakon početka ispitivanja, dobnom skupinom (samo za skupinu u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 5 godina) i cijepnom skupinom kao kovarijatama. Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR-ovi i 2-strani CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a u testu i odgovarajućih CI na temelju istog, prethodno opisanog modela linearne regresije.
d. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a ≥ 0,8.
f. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i omikron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
g. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
h. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
i. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
j. Prilagođena razlika u udjelima, temeljena na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificirana prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana), izražena kao postotak Comirnaty (bivalentno BA.4-5) [3 µg] – Comirnaty [3 µg]. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
k. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi za razliku u udjelima stratificiranim prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana), izražen kao postotak.
l. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -5%.
m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -10%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepljenje i bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primili su docjepnu dozu (četvrta doza) cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjepiva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzorka[a]	Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	GMR[d] (95% CI[d])
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa s upotrebom modela linearne regresije regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepna skupina.
e. SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty, dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama seroloških odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 5).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama seroloških odgovora (tablica 5).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 6).

Tablica 5. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty iz podskupine ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**n[a]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**GMR[c] (95% CI[c])**	**GMR[c] (95% CI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	-	-	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)[g]
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[j])**	**Razlika[k] (95% CI[l])**	**Razlika[k] (95% CI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa ≥ 4 × LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.

c. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobna skupina.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
f. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
g. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a ≥ 0,8.
h. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
i. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
j. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
k. Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
l. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -10%.
n. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -5%.

Tablica 6. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 – prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**Vrijeme uzimanja uzorka[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		u dobi od 12 do 17 godina		**u dobi od 18 do 55 godina**		**u dobi od 56 godina i stariji**	
		n[b]	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	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)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studenove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze ½/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepljenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40%

ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključenja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze
U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m^2, kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 18 198 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)[e]**
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)

u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebom iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanima s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 8.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebom kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	**mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 20 998 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 21 096 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[e])**
svi ispitanici[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)

u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
f. Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebom, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19
Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 9) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 9. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])	**Placebo slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[c])**
nakon 1. doze[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju

(RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:
  - Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom ≤ 93% pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
  - Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotočnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
  - Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
  - Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
  - Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
  - Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebom za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 10. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 10. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza N[a] = 1305 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)**
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i

42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunosnih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunosnim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunosne usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine (djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 11.

Tablica 11. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19			
		10 µg/doza od 5 do 11 godina Nᵃ = 264	**30 µg/doza od 16 do 25 godina Nᵃ = 253**	**od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina**	
	Vremenska točka[b]	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMR[d] (95% CI[d])**	**Postigli cilj imunosne usporedivosti[e] (D/N)**
Geometrijska srednja vrijednost 50%tnog titra neutralizirajućih protutijela[f] (GMT[c])	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremenska točka[b]	**n[g] (%) (95% CI[h])**	**n[g] (%) (95% CI[h])**	**Razlika %[i] (95% CI[j])**	**Postigli cilj imunosne usporedivosti[k] (D/N)**
Stopa serološkog odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela[f]	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.
Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja ≥ 4 × LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
b. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
e. Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,8.
f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
i. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 12.

Tablica 12. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

	Vrijeme uzimanja uzorka[a]		
Test	**1 mjesec nakon docjepljivanja (n[b] = 67)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon 2. doze (n[b] = 96)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze** **GMR[d] (95% CI[d])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2 strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Djelotvornost i imunogenost primarnog cijepljenja s 3 doze u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine

Analiza djelotvornosti u ispitivanju 3 provedena je u cijeloj kombiniranoj populaciji ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine na temelju potvrđenih slučajeva u 873 ispitanika u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 381 ispitanika u skupini koja je primila placebo (randomizirani u omjeru 2:1) koji su primili sve 3 doze ispitivane intervencije tijekom razdoblja slijepog praćenja kad je glavna varijanta virusa koji je kružio u populaciji bila omikron varijanta virusa SARS-CoV-2 (BA.2) (datum prestanka prikupljanja podataka: 17. lipnja 2022.).

Rezultati analize djelotvornosti cjepiva nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine prikazani su u tablici 13.

Tablica 13. Djelotvornost cjepiva – prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze – razdoblje slijepog praćenja – ispitanici bez dokaza infekcije prije 7. dana nakon primanja 3. doze – faza 2/3 – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (3 doze)

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**COVID-19 mRNA cjepivo 3 µg/doza N[a] = 873 slučaja n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 381 slučaj n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[e])**
u dobi od 6 mjeseci do 4 godine[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
u dobi od 2 do 4 godine	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Kratice: NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (prije 7. dana nakon primanja 3. doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 1 mjesec nakon 2. doze (ako je dostupno), kad su došli primiti 3. dozu (ako je dostupno), bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu, i s negativnim rezultatom NAAT-a [bris nosa] na bilo kojem neplaniranom dolasku prije 7. dana nakon primanja 3. doze) koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 3. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.

Djelotvornost cjepiva u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bila je slična onoj u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Kriteriji za teški oblik bolesti COVID-19 (opisani u planu ispitivanja, temeljeni na definiciji FDA i prilagođeni za djecu) bili su prisutni u 12 slučajeva (8 u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 4 u skupini koja je primila placebo) u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Među ispitanicima u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca, kriteriji za teški oblik bolesti COVID-19 bili su prisutni u 3 slučaja (2 u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 1 u skupini koja je primila placebo).

Analize imunogenosti provedene su u podskupini za utvrđivanje imunosne usporedivosti koja se sastojala od 82 ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz ispitivanja 3 i 143 ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3 bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 3. doze na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022.

Uspoređeni su 50%-tni titri neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 između podskupine za analizu imunogenosti koja se sastojala od ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz faze 2/3 i ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3, 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja s 3 doze i nasumično odabrane podskupine ispitanika u dobi od 16 do 25 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja s 2 doze. Za to je upotrijebljen mikroneutralizacijski test protiv referentnog soja (USA_WA1/2020).

U primarnim analizama imunosne usporedivosti uspoređene su geometrijske srednje vrijednosti titara (upotrebom geometrijske srednje vrijednosti omjera [GMR]) i stope seroloških odgovora (definiranih kao postizanje najmanje 4-strukog povišenja SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na onaj prije 1. doze) u populaciji u kojoj se mogla procijeniti imunogenost, a koja se sastojala od ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca i od 2 do 4 godine te do 1 mjesec nakon 2. doze u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina. Unaprijed definirani kriteriji imunosne usporedivosti bili su zadovoljeni i za GMR i za razliku u serološkom odgovoru u obje dobne skupine (tablica 14).

Tablica 14. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – ispitanici u dobi od 6 mjeseci do 4 godine (ispitivanje 3) 1 mjesec nakon 3. doze i ispitanici u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) 1 mjesec nakon 2. doze – bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)[e]							
Dob	**N[a]**	**GMT[b] (95% CI[b]) (1 mjesec nakon 3. doze)**	**Dob**	**N[a]**	**GMT[b] (95% CI[b]) (1 mjesec nakon 2. doze)**	**Dob**	**GMR[c,d] (95% CI)**
od 2 do 4 godine	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 godina	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 mjeseca	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 godina	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,19 (1,00; 1,42)
Razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)[e]							
Dob	**N[a]**	**n[f] (%) (95% CI[g]) (1 mjesec nakon 3. doze)**	**Dob**	**N[a]**	**n[f] (%) (95% CI[g]) (1 mjesec nakon 2. doze)**	**Dob**	**Razlika u stopama seroloških odgovora %[h] (95% CI[i])[j]**

od 2 do 4 godine	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	od 16 do 25 godina	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,2 (1,5; 4,2)
od 6 do 23 mjeseca	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 godina	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,2 (3,4; 4,2)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV 2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza [(do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi)] prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 3. dozu (ispitivanje 3) i 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3), bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu (ispitivanje 3) i negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID 19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja ≥ 4 × LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima zadanog testa u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka za GMT i broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima zadanog testa i na početku ispitivanja i u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka za stopu seroloških odgovora.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR-ovi i 2 strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (mlađa dobna skupina minus skupina u dobi od 16 do 25 godina) i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
d. Za svaku mlađu dobnu skupinu (od 2 do 4 godine, od 6 do 23 mjeseca), imunosna usporedivost na temelju GMR-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR omjer veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0.8.
e. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
f. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom za zadani test u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka.
g. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
h. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (mlađa dobna skupina minus skupina u dobi od 16 do 25 godina).
i. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
j. Za svaku mlađu dobnu skupinu (od 2 do 4 godine, od 6 do 23 mjeseca), imunosna usporedivost na temelju serološkog odgovora proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u udjelima veća od -10,0% pod uvjetom da su zadovoljeni kriteriji za imunosnu usporedivost na temelju GMR-a.

Imunogenost u imunokompromitiranih ispitanika (odraslih i djece)

Ispitivanje 10 otvoreno je ispitivanje faze 2b (n = 124) koje je uključilo imunokompromitirane ispitanike u dobi od 2 do < 18 godina na imunomodulacijskoj terapiji ili s presađenim solidnim organom (u prethodna 3 mjeseca) koji primaju imunosupresive ili im je presađena koštana srž ili matične stanice najmanje 6 mjeseci prije uključenja, te imunokompromitirane ispitanike u dobi od 18 i više godina koji se liječe od raka pluća ne-malih stanica (engl. *non-small cell lung cancer,* NSCLC) ili kronične limfocitne leukemije (KLL), koji su na hemodijalizi zbog posljedica završnog stadija bubrežne bolesti ili primaju imunomodulacijsku terapiju zbog autoimunosne upalne bolesti. Ispitanici su primili 4 doze cjepiva Comirnaty prema svojoj dobi (3 µg, 10 µg ili 30 µg); prve 2 doze primijenjene su u razmaku od 21 dan, treća doza primijenjena je 28 dana poslije druge, a četvrta 3 do 6 mjeseci poslije treće doze.

Analizom podataka o imunogenosti 1 mjesec nakon 3. doze (26 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 56 ispitanika u dobi od 5 do < 12 godina, 11 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) i 1 mjesec nakon 4. doze (16 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 31 ispitanik u dobi od 5 do < 12 godina, 6 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) u populaciji u kojoj se imunogenost mogla procijeniti i u kojoj nije bilo dokaza prethodne infekcije dokazan je imunosni odgovor potaknut cjepivom. Opaženo je da su GMT-ovi, u usporedbi s razinama opaženima prije ispitivanog cijepljenja, bili znatno viši 1 mjesec nakon 3. doze i da su bili još više povećani 1 mjesec nakon 4. doze te da su i dalje bili visoki 6 mjeseci nakon 4. doze u svim dobnim skupinama i podskupinama prema bolesti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženkama štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((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-fosfokolin (DSPC)
kolesterol
trometamol
trometamolklorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Zamrznuto se cjepivo po isporuci može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Unutar roka valjanosti od 18 mjeseci odmrznute (prethodno zamrznute) bočice mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Postupak odmrzavanja
Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranje s 10 bočica cjepiva može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8°C tijekom:
- **narančasti poklopac:** 4 sata
- **smeđi poklopac ili žuti poklopac:** 2 sata.

Pojedinačne bočice mogu se odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice
10-tjedno čuvanje i transport na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 18 mjeseci.
- Nakon što se cjepivo počne čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, na kutiji se mora zabilježiti novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora primijeniti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni rok valjanosti treba prekrižiti.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Novi rok valjanosti već mora biti zabilježen na kutiji tako da se vidi rok valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni rok valjanosti već mora biti prekrižen.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku
- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, i unutar razdoblja čuvanja od 10 tjedana na temperaturi između 2 °C i 8 °C.
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući do 12 sati nakon prvog probijanja čepa.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Razrijeđeno cjepivo

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 ºC do 30 ºC nakon razrjeđivanja s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrjeđivanja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Narnčasti poklopac (bočica s 10 doza)

1,3 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tipa I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i **narančastim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži **10 doza**, vidjeti dio 6.6.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Smeđi poklopac (bočica s 10 doza)

0,4 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tipa I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i **smeđim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži **10 doza**, vidjeti dio 6.6.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Žuti poklopac (bočica s 3 doze)

0,48 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tipa I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i **žutim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži **3 doze**, vidjeti dio 6.6.

Veličina pakiranja: 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Narančasti poklopac (bočica s 10 doza) ili smeđi poklopac (bočica s 10 doza)

*Upute za rukovanje bočicom s **narančastim poklopcem** ili **smeđim poklopcem** prije primjene*
Comirnaty JN.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica:
  - **narančasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina) ili
  - **smeđi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine)**.**
  - Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka ili bočica ima poklopac drugačije boje, upute

pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.

- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno:
  - **narančasti poklopac:** 4 sata da se odmrzne
  - **smeđi poklopac:** 2 sata da se odmrzne.
- Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

*Razrjeđivanje sadržaja bočice s **narančastim poklopcem** ili **smeđim poklopcem***

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s:
  - **narančastim poklopcem: 1,3 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
  - **smeđim poklopcem: 2,2 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući zrak.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

*Priprema doza od **0,2 ml** iz bočice s **narančastim poklopcem** ili **smeđim poklopcem***

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti **10 doza** od **0,2 ml**.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite **0,2 ml** cjepiva Comirnaty JN.1.
- Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati **0,2 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,2 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Žuti poklopac (bočica s 3 doze)

*Upute za rukovanje bočicom sa **žutim poklopcem** prije primjene*

Comirnaty JN.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **žuti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka ili bočica ima poklopac drugačije boje, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

*Razrjeđivanje sadržaja bočice sa **žutim poklopcem***
- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,1 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,1 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

*Priprema doza od **0,3 ml** iz bočice sa **žutim poklopcem***
- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 1,58 ml od kojih se mogu dobiti **3 doze** od **0,3 ml**.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite **0,3 ml** cjepiva Comirnaty JN.1 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Za izvlačenje 3 doze iz jedne bočice mogu se upotrijebiti **standardne štrcaljke i/ili igle**.
- Jedna doza mora sadržavati **0,3 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,3 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz

Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Narančasti poklopac (bočica s 10 doza)

EU/1/20/1528/034

Smeđi poklopac (bočica s 10 doza)

EU/1/20/1528/036

Žuti poklopac (bočica s 3 doze)

EU/1/20/1528/035

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ne razrjeđivati prije primjene.

Tablica 1. Kvalitativni i kvantitativni sastav cjepiva Comirnaty KP.2

Oblik cjepiva	**Spremnik**	**Doza(e) po spremniku (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6)**	**Sadržaj po dozi**
Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju	jednodozna bočica (sivi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	Jedna doza (0,3 ml) sadrži 30 mikrograma mRNA koja kodira KP.2, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.
	višedozna bočica (2,25 ml) (sivi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	
Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	napunjena štrcaljka	1 doza od 0,3 ml	
Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju	jednodozna bočica (plavi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	Jedna doza (0,3 ml) sadrži 10 mikrograma mRNA koja kodira KP.2, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.
	višedozna bočica (2,25 ml) (plavi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	

Ova mRNA koja kodira KP.2 jednolančana je glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron KP.2).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju.

Cjepivo Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju bijela je do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

Cjepivo Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju bistra je do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty KP.2 disperzija za injekciju indiciran je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 5 godina i starijih.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije
Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml osobama u dobi od 12 godina i starijima bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty KP.2 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina)
Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml djeci u dobi od 5 do 11 godina bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty KP.2 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirane osobe
Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starija populacija
Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od 65 godina i starijih.

Način primjene

Comirnaty KP.2 disperzija za injekciju mora se primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6). Ne razrjeđivati prije primjene.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

Jednodozne bočice
Jedna jednodozna bočica cjepiva Comirnaty KP.2 sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.
- Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva Comirnaty KP.2.
- Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Višedozne bočice
Jedna višedozna bočica cjepiva Comirnaty KP.2 sadrži 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Napunjene štrcaljke
- Jedna jednodozna napunjena štrcaljka cjepiva Comirnaty KP.2 sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.
- Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite cijeli sadržaj.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija
Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis
Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima i njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću
Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti
Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi
Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe
Sigurnost i imunogenost ovog cjepiva procijenjene su u ograničenog broja imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Djelotvornost cjepiva Comirnaty KP.2 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite
Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva
Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty KP.2 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju može se primjenjivati istodobno s cjepivom protiv sezonske gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty KP.2 može se primjenjivati istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty KP.2 može se primjenjivati istodobno s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty KP.2 može se primjenjivati istodobno s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv RSV-a i visokom dozom cjepiva protiv gripe.

Različita cjepiva koja se daju injekcijom moraju se primijeniti na različita mjesta.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty KP.2 tijekom trudnoće.

Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja o primjeni cjepiva Comirnaty u trudnih ispitanica su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty KP.2 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty KP.2 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty KP.2 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty KP.2 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty KP.2 izveden je iz podataka o prethodnom cjepivu Comirnaty.

Prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty
Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty 10 µg, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebom kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 50%),

glavobolja (> 30%), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije (≥ 20%), mialgija, zimica i proljev (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja
U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 2408 djece u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5,3 do 19,4 mjeseca) nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023. (medijan trajanja praćenja 6,4 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepljenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina nakon docjepljivanja bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 30%), glavobolja (> 20%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgija i pireksija (> 20 %).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze
U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebom kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgija (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja
Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je ≥ 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgija (> 20%).

U ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen ≥ 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon daljnjeg docjepljivanja
O sigurnosti docjepljivanja cjepivom Comirnaty ispitanika u dobi od 12 godina i starijih zaključeno je na temelju podataka o sigurnosti docjepljivanja cjepivom Comirnaty iz ispitivanja u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih.

Podskupina od 325 odraslih u dobi od 18 do ≤ 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty 90 do 180 dana nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty iznosio je 1,4 mjeseca do datuma prestanka prikupljanja podataka, 11. ožujka 2022. Najčešće nuspojave u tih ispitanika bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 70%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija i zimica (> 20%) te artralgija (> 10%).

Podskupina od 305 odraslih u dobi > 55 godina iz ispitivanja 4 (faze 3) koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty 5 do 12 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty iznosio je najmanje 1,7 mjeseci do datuma prestanka prikupljanja podataka, 16. svibnja 2022. Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty (treća doza). Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od > 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%), mialgija i zimica (> 10%).

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19
U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron
Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 6,3 mjeseca.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do

11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%) i bol u mišićima (> 10%).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)
U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 50%), glavobolja (> 40%), bol u mišićima (> 20%), zimica (> 10%) i bol u zglobovima (> 10%).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja i iskustva nakon dobivanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija[a]
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija[b], angioedem[b])
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica[d]; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca[c]
	nepoznato	parestezija[d], hipoestezija[d]
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis[d]; perikarditis[d]
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev[d]
	često	mučnina, povraćanje[d,j]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem[d]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima[e]
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje[i]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; umor; zimica; pireksija[f], oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije[h]
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo[d]; oticanje lica[g]

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze (≤ 2,8%) nego nakon primarnih doza cjepiva (≤ 0,9%).
b. Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko".
c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
h. Učestalost crvenila na mjestu primjene injekcije bila je veća (vrlo često) u djece u dobi od 5 do 11 godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 5 i više godina.
i. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.
j Prema kategoriji učestalosti, povraćanje je bilo vrlo često u trudnica u dobi od 18 i više godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 5 do 18 godina.

Posebne populacije

Novorođenčad trudnih ispitanica – nakon 2 doze cjepiva Comirnaty
Ispitivanje C4591015 (ispitivanje 9) bilo je placebom kontrolirano ispitivanje faze 2/3 u kojem je procijenjeno ukupno 346 trudnih ispitanica koje su primile cjepivo Comirnaty (n = 173) ili placebo (n = 173). Novorođenčad (Comirnaty n = 167 ili placebo n = 168) je procjenjivana u razdoblju do 6 mjeseci. Nisu pronađeni razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti koji bi se mogli pripisati cijepljenju majke cjepivom Comirnaty.

Imunokompromitirani ispitanici (odrasli i djeca)
U ispitivanju C4591024 (ispitivanje 10), ukupno su 124 imunokompromitirana ispitanika u dobi od 2 i više godina primila cjepivo Comirnaty (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost pri istodobnoj primjeni drugog cjepiva

Istodobna primjena s cjepivom protiv sezonske gripe
U ispitivanju 8, ispitivanju faze 3, ispitanici u dobi od 18 do 64 godine koji su primili Comirnaty primijenjen istodobno s četverovalentnim inaktiviranim cjepivom protiv sezonske gripe pa 1 mjesec poslije placebo uspoređeni su s ispitanicima koji su primili inaktivirano cjepivo protiv gripe s placebom pa 1 mjesec poslije samo Comirnaty (n = 553 naprema 564 ispitanika).

Istodobna primjena s pneumokoknim konjugiranim cjepivom
U ispitivanju 11 (B7471026), ispitivanju faze 3, ispitanici u dobi od 65 i više godina koji su bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primijenjenim istodobno s 20-valentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom (20vPNC) (n = 187) uspoređeni su s ispitanicima koji su primili samo Comirnaty (n = 185).

Istodobna primjena s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv RSV-a ili s neadjuvantiranim rekombinantnim proteinskim cjepivom protiv RSV-a i visokom dozom cjepiva protiv gripe
U ispitivanju 12 (C5481001), ispitivanju faze 1/2, ispitanici u dobi od 65 i više godina koji su istodobno primili cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i cjepivo protiv RSV-a u jednu ruku plus visoku dozu četverovalentnog cjepiva protiv gripe (n = 158) ili placebo (n = 157) u suprotnu ruku uspoređeni su s ispitanicima koji su primili pojedinačna cjepiva primijenjena s placebom.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis
Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI: 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI: 0,37 – 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi primjene doza cjepiva Comirnaty koje su bile više od preporučenih. Uglavnom, štetni događaji zabilježeni uz predoziranje bili su slični poznatom profilu nuspojava cjepiva Comirnaty.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron
Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepljenje i bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primili su docjepnu dozu (četvrta doza) cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o

imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjepiva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzorka[a]	Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	GMR[d] (95% CI[d])
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa upotrebom modela linearne regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepna skupina.
e. SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama seroloških odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 4).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama seroloških odgovora (tablica 4).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 5).

Tablica 4. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty u podskupini ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**n[a]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**GMR[c] (95% CI[c])**	**GMR[c] (95% CI[c])**
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	-	-	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)[g]
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	N[h]	n[i] (%) (95% CI[k])	N[h]	n[i] (%) (95% CI[k])	N[h]	n[i] (%) (95% CI[j])	Razlika[k] (95% CI[l])	Razlika[k] (95% CI[l])
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa ≥ 4 × LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobna skupina.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
f. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
g. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a ≥ 0,8.
h. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
i. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
j. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
k. Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
l. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -10%.
n. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -5%.

Tablica 5. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 –prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzorka[a]	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])	n[b]	GMT[c] (95% CI[c])
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	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)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studenove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 1/2/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepljenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključenja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze

U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m^2, kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 18 198 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)[e]**
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebom iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanima s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebom kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 20 998 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	Djelotvornost cjepiva % (95% CI[e])
svi ispitanici[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
f. Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebom, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19
Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 8) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])	**Placebo slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[c])**
nakon 1. doze[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom ≤ 93% pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotočnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među

ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebom za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 9. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 9. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza Nª = 1305 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)**
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara

bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.

b. n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.

c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

d. n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunosnih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunosnim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunosne usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine (djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 10.

Tablica 10. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19			
		10 µg/doza od 5 do 11 godina N[a] = 264	30 µg/doza od 16 do 25 godina N[a] = 253	od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina	
	Vremenska točka[b]	GMT[c] (95% CI[c])	GMT[c] (95% CI[c])	GMR[d] (95% CI[d])	Postigli cilj imunosne usporedivosti[e] (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela[f] (GMT[c])	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremenska točka[b]	n[g] (%) (95% CI[h])	n[g] (%) (95% CI[h])	Razlika %[i] (95% CI[j])	Postigli cilj imunosne usporedivosti[k] (D/N)
Stopa seroloških odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela[f]	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez seroloških ili virusoloških dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja ≥ 4 × LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
b. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
e. Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,8.

f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
i. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja
Učinkovitost docjepljivanja cjepivom Comirnaty temeljila se na procjeni 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) u ispitivanju 2. U tom je ispitivanju docjepljivanje provedeno 5 do 8 mjeseci (medijan: 7 mjeseci) nakon druge doze. U ispitivanju 2, analize NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja u usporedbi s onim 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja u osoba u dobi od 18 do 55 godina bez seroloških ili virusoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja pokazale su neinferiornost i omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i razlike u stopama seroloških odgovora. Serološki odgovor u ispitanika definiran je kao postizanje ≥ 4-strukog povećanja vrijednosti NT50 u odnosu na početnu (prije primarnog cijepljenja). Ove su analize sažeto prikazane u tablici 11.

Tablica 11. Test neutralizacije SARS-CoV-2 – NT50 (titar)† (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – usporedba GMT vrijednosti i stope seroloških odgovora 1 mjesec nakon docjepljivanja i 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja – ispitanici u dobi od 18 do 55 godina bez dokaza infekcije u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja* – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost docjepljivanja±

	n	1 mjesec nakon docjepljivanja (95% CI)	1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (95% CI)	1 mjesec nakon docjepljivanja - 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (97,5% CI)	Postignuta ciljana neinferiornost (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost (GMT[b]) 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela	212[a]	2466,0[b] (2202,6; 2760,8)	755,7[b] (663,1; 861,2)	3,26[c] (2,76; 3,86)	D[d]
Stopa seroloških odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela†	200[e]	199[f] 99,5% (97,2%; 100,0%)	190[f] 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5%[g] (1,0%; 7,9%[h])	D[i]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

† SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez seroloških ili virusoloških dokaza (u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja dozom cjepiva Comirnaty) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativna N-vezujuća protutijela [serum] i SARS-CoV-2 nije otkriven NAAT-om [bris nosa]) koji su imali i negativan NAAT (bris nosa) pri bilo kojem neplaniranom dolasku do 1 mjesec nakon docjepljivanja.

± Svi pogodni ispitanici koji su primili 2 doze cjepiva Comirnaty sukladno prvobitnoj randomizaciji, koji su drugu dozu primili unutar unaprijed definiranog razdoblja (između 19. i 42. dana nakon prve doze),

docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty, nakon docjepljivanja imali su najmanje 1 valjan i određen rezultat imunogenosti na temelju uzorka krvi uzetog unutar odgovarajućeg razdoblja (između 28. i 42. dana nakon docjepljivanja) i u kojih nije bilo nikakvog drugog važnog odstupanja od plana ispitivanja prema procjeni kliničara.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa u obje vremenske točke uzimanja uzorka unutar zadanog razdoblja.
b. GMT i 2-strani 95%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR i 2-strani 97,5%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritama testa i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
d. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za GMR > 0,67 i ako je procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,80.
e. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa na provedenom testu na početku ispitivanja, 1 mjesec nakon druge doze i 1 mjesec nakon docjepljivanja unutar zadanog razdoblja. Te su vrijednosti nazivnici u izračunavanju postotaka.
f. Broj ispitanika sa serološkim odgovorom na provedenom testu na primijenjenu dozu / u vremenskoj točki uzimanja uzorka. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
g. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (1 mjesec nakon docjepljivanja – 1 mjesec nakon druge doze).
h. Prilagođeni Waldov 2-strani CI za razliku u udjelima, izraženo u postotcima.
i. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za postotnu razliku > -10%.

Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih – nakon docjepljivanja
Interim analizom djelotvornosti u ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja provedenom u približno 10 000 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih uključenih iz ispitivanja 2, procijenjeni su potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19 zabilježeni u razdoblju od najmanje 7. dana nakon docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka 5. listopada 2021., što odgovara medijanu praćenja od 2,5 mjeseci nakon docjepljivanja. Docjepljivanje je provedeno 5 do 13 mjeseci (medijan: 11 mjeseci) nakon druge doze. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Comirnaty nakon primarnog cijepljenja procijenjena je u odnosu na placebom docijepljenu skupinu koja je dovršila samo primarno cijepljenje.

Podaci o relativnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 12. Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 88,5% do 97,9%), slično onoj opaženoj u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije. Među slučajevima primarne bolesti COVID-19 opaženima nakon 7. dana od docjepljivanja bilo je 7 primarnih slučajeva u skupini koja je primila cjepivo Comirnaty i 124 primarna slučaja u skupini koja je primila placebo.

Tablica 12. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja – ispitanici u dobi od 16 godina i stariji bez dokaza infekcije – populacija u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N[a] = 4695 slučajeva n1[b] Vrijeme praćenja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4671 slučajeva n1[b] Vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Relativna djelotvornost cjepiva[e] % (95% CI[f])**
Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon docjepljivanja) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na

protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog dolaska i koji su imali negativan rezultat testa NAAT [obrisak nosa] prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon docjepljivanja).

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon docjepljivanja do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Relativna djelotvornost cjepiva Comirnaty u docijepljenoj skupini u odnosu na skupinu koja je primila placebo (nisu docijepljeni).
f. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za relativnu djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno za vrijeme praćenja.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 13.

Tablica 13. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

	Vrijeme uzimanja uzorka[a]		
Test	**1 mjesec nakon docjepljivanja (n^b = 67)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon 2. doze (n^b = 96)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze** **GMR[d] (95% CI[d])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Imunogenost doze za docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

O učinkovitosti doze cjepiva Comirnaty (30 µg) za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) zaključeno je iz podataka o imunogenosti iz neovisnog otvorenog kliničkog ispitivanja faze I/II (NCT04889209) koje su proveli Državni zavodi za zdravstvo (engl. *National Institutes of Health*, NIH) u Sjedinjenim Američkim Državama. U tom su ispitivanju docijepljene dozom cjepiva Comirnaty (30 µg) odrasle osobe (u dobi od 19 do 80 godina) koje su dovršile primarno cijepljenje dvjema dozama cjepiva tvrtke Moderna od 100 µg (N = 51, srednja vrijednost dobi 54±17), jednom dozom cjepiva tvrtke Janssen (N = 53, srednja vrijednost dobi 48±14) ili dvjema dozama cjepiva

Comirnaty od 30 µg (N = 50, srednja vrijednost dobi 50±18) najmanje 12 tjedana prije uključenja u ispitivanje i koje su navele da nisu imale infekciju virusom SARS-CoV-2. Docjepljivanje cjepivom Comirnaty povećalo je GMR titra neutralizirajućih protutijela nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Janssen 36 puta, nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Moderna 12 puta i nakon primarnog cijepljenja cjepivom Comirnaty 20 puta.

Heterologno docjepljivanje cjepivom Comirnaty procijenjeno je i u ispitivanju faze II pod nazivom CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), multicentričnom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju docjepljivanja trećom dozom cjepiva protiv bolesti COVID-19, u kojem je 107 odraslih ispitanika (medijan dobi 71 godina, interkvartilni raspon od 54 do 77 godina) randomizirano najmanje 70 dana nakon 2 doze cjepiva tvrtke AstraZeneca protiv bolesti COVID-19. Nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke AstraZeneca protiv bolesti COVID-19, GMR NT50 na testu neutralizacije pseudovirusa (divlji tip) povećao se 21,6 puta poslije heterologno docjepljivanja cjepivom Comirnaty (n = 95).

Imunogenost u ispitanika u dobi od > 55 godina – nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty (30 µg)
U interim analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 4 (podispitivanje E), 305 ispitanika u dobi od > 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 5 do 12 mjeseci nakon primanja 3. doze. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 8.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina – nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty (30 µg)
U podispitivanju D [podskupina iz ispitivanja 2 (faze 3) i ispitivanja 4 (faze 3)], 325 ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 90 do 180 dana nakon što su primili 3. dozu. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 14.

Tablica 14. Sažeti prikaz podataka o imunogenosti u ispitanika u C4591031 podispitivanju D (potpuna proširena skupina iz kohorte 2) i podispitivanju E (podskupina za ocjenjivanje imunogenosti iz proširene kohorte) koji su docijepljeni cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon docjepljivanja – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

	Doza/ vrijeme uzimanja uzorka[a]	**Podispitivanje D (u dobi od 18 do ≤ 55 godina) Comirnaty 30 µg**		**Podispitivanje E (u dobi od > 55 godina) Comirnaty 30 µg**	
GMT		**N[b]**	**GMT (95% CI[d])**	**N[b]**	**GMT (95% CI[d])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – omikron BA.1 – NT50 (titar)	1/prije cijepljenja	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mjesec	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	1/prije cijepljenja	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1/1 mjesec	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Stopa seroloških odgovora 1 mjesec nakon 4. doze		**N[c]**	**n[e] (%) (95% CI[f])**	**N[c]**	**n[e] (%) (95% CI[f])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – omikron BA.1 – NT50 (titar)	1/1 mjesec	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)

SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	1/1 mjesec	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Medijan vremena od 3. doze do 4. doze cjepiva Comirnaty 30 µg iznosi 4,0 mjeseca za kohortu 2 u podispitivanju D i 6,3 mjeseca za proširenu kohortu u podispitivanju E.
Napomena: Potpuna proširena skupina iz podispitivanja D = kohorta 2 iz koje je isključena skupina probnih ispitanika (engl. *sentinel group*); podskupina za procjenu imunogenosti u podispitivanju E = uzorak od 230 ispitanika u svakoj cijepnoj skupini nasumično odabran iz proširene kohorte.
Napomena: u analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (prije uzimanja uzorka krvi 1 mjesec nakon ispitivanog cijepljenja) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom dolaska na ispitivano cijepljenje i dolaska 1 mjesec nakon ispitivanog cijepljenja, negativan rezultat testa NAAT [obrisak nosa] prilikom dolaska na cijepljenje i prilikom svakog drugog neplaniranog dolaska prije uzimanja uzorka krvi 1 mjesec nakon ispitivanog cijepljenja) i koji u povijesti bolesti nisu imali COVID-19.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struki porast od početne razine (prije ispitivanog cijepljenja). Ako su vrijednosti izmjerene na početku ispitivanja bile manje od LLOQ, vrijednosti ≥ 4 × LLOQ izmjerene poslije cijepljenja smatrale su se serološkim odgovorom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka.
d. GMT i 2-strani 95% CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa manji od LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
e. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
f. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.

Imunogenost u trudnih ispitanica i u novorođenčadi koju su rodile trudne ispitanice – nakon 2 doze cjepiva Comirnaty

Ispitivanje 9 bilo je multinacionalno, placebom kontrolirano ispitivanje faze 2/3 sa zaslijepljenim promatračima koje je uključilo trudnice u dobi od 18 i više godina radi primanja 2 doze cjepiva Comirnaty (n = 173) ili placeba (n = 173). Trudne ispitanice primile su 1. dozu cjepiva Comirnaty između 24. i 34. tjedna gestacije, a većina (90,2%) je primila drugu dozu u razdoblju od 19 do 23 dana nakon 1. doze.

Provedena je deskriptivna analiza imunogenosti u kojoj su trudnice koje su primile cjepivo Comirnaty u ispitivanju 9 bile uspoređene s komparatorskom podskupinom ispitanica koje nisu bile trudne iz ispitivanja 2 te je procijenjen omjer GMT-ova (GMR) neutralizirajućih protutijela 1 mjesec nakon 2. doze. Populacija za procjenu imunogenosti koja je primila Comirnaty, a sastojala se od trudnih ispitanica iz ispitivanja 9 (n = 111) i ispitanica koje nisu bile trudne iz ispitivanja 2 (n = 114), imala je medijan dobi od 30 godina (raspon dobi od 18 do 44 godina) i obuhvatila je 37,8% odnosno 3,5% onih s pozitivnim početnim SARS-CoV-2 statusom.

Među ispitanicama bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, opaženi 50%-tni GMT neutralizirajućih protutijela na virus SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze bio je niži u trudnih ispitanica (ispitivanje 9) nego u ispitanica koje nisu bile trudne (ispitivanje 2) (omjer GMT-ova [GMR] iznosio je 0,67 (95% CI: 0,50; 0,90)).

Među ispitanicama s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, modelu prilagođen GMT 1 mjesec nakon 2. doze bio je sličan u trudnih ispitanica u usporedbi s ispitanicama koje nisu bile trudne (modelu prilagođen omjer GMT-ova [GMR] bio je 0,95 (95% CI: 0,69; 1,30). Modelu prilagođeni GMT i GMR izračunani su na temelju regresijskog modela s prilagodbom za dob i početni titar neutralizirajućih protutijela.

Imunogenost u imunokompromitiranih ispitanika (odraslih i djece)
Ispitivanje 10 otvoreno je ispitivanje faze 2b (n = 124) koje je uključilo imunokompromitirane ispitanike u dobi od 2 do < 18 godina na imunomodulacijskoj terapiji ili s presađenim solidnim organom (u prethodna 3 mjeseca) koji primaju imunosupresive ili im je presađena koštana srž ili matične stanice najmanje 6 mjeseci prije uključenja, te imunokompromitirane ispitanike u dobi od 18 i više godina koji se liječe od raka pluća ne-malih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) ili kronične limfocitne leukemije (KLL), koji su na hemodijalizi zbog posljedica završnog stadija bubrežne bolesti ili primaju imunomodulacijsku terapiju zbog autoimunosne upalne bolesti. Ispitanici su primili 4 doze cjepiva Comirnaty prema svojoj dobi (3 µg, 10 µg ili 30 µg); prve 2 doze primijenjene su u razmaku od 21 dan, treća doza primijenjena je 28 dana poslije druge, a četvrta 3 do 6 mjeseci poslije treće doze.

Analizom podataka o imunogenosti 1 mjesec nakon 3. doze (26 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 56 ispitanika u dobi od 5 do < 12 godina, 11 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) i 1 mjesec nakon 4. doze (16 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 31 ispitanik u dobi od 5 do < 12 godina, 6 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) u populaciji u kojoj se imunogenost mogla procijeniti i u kojoj nije bilo dokaza prethodne infekcije dokazan je imunosni odgovor potaknut cjepivom. Opaženo je da su GMT-ovi, u usporedbi s razinama opaženima prije ispitivanog cijepljenja, bili znatno viši 1 mjesec nakon 3. doze i da su bili još više povećani 1 mjesec nakon 4. doze te da su i dalje bili visoki 6 mjeseci nakon 4. doze u svim dobnim skupinama i podskupinama prema bolesti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženkama štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((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-fosfokolin (DSPC)
kolesterol
trometamol
trometamolklorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Bočice

Neotvorene bočice
Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Unutar roka valjanosti od 18 mjeseci, odmrznute (prethodno zamrznute) bočice mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Postupak odmrzavanja
Jednodozne bočice
Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice
Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 višedoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice
10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 18 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo prenese na temperaturu od 2 °C do 8 °C, na kutiju se mora zapisati novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora biti čuvano na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Na kutiji mora biti napisan novi datum isteka roka valjanosti koji se odnosi na datum isteka roka valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku
- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, unutar 10-tjednog razdoblja čuvanja na temperaturi između 2 °C i 8 °C
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući i razdoblje do 12 sati nakon što je čep bočice prvi put probijen.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Otvorene bočice

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 ºC do 30 ºC, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak otvaranja ne isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

Staklene napunjene štrcaljke

Cjepivo se isporučuje i čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo u hladnjaku).
12 mjeseci kad se čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Prije upotrebe, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C i njima se smije rukovati pri sobnoj svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice

Jednodozne i višedozne bočice čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Staklene napunjene štrcaljke

Staklene napunjene štrcaljke čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZAVATI.

Bočice i napunjene štrcaljke

Cjepivo čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablica 15. Vrsta i sadržaj spremnika cjepiva Comirnaty KP.2

Oblik cjepiva	**Sadržaj**	**Spremnik**	**Doza(e) po spremniku (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6)**	**Veličina pakiranja**
Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju	Isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.	jednodozna bočica (sivi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	10 bočica
		višedozna bočica (2,25 ml) (sivi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	10 bočica
Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	Isporučuje se kao jednodozna napunjena štrcaljka s čepom klipa (sintetska bromobutilna guma) i kapicom za vrh (sintetska bromobutilna guma), bez igle.	štrcaljka od stakla tipa I	1 doza od 0,3 ml	10 napunjenih štrcaljki
Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju	Isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.	jednodozna bočica (plavi poklopac)	1 doza od 0,3 ml	10 bočica
		višedozna bočica (2,25 ml) (plavi poklopac)	6 doza od 0,3 ml	10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty KP.2 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

Upute za jednodozne i višedozne bočice

- **Provjerite** ima li bočica:
  - **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (dob od 12 godina i stariji) ili
  - **plavi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.

- Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
- Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.

- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao:
  - **sivi poklopac**: bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica.
  - **plavi poklopac**: bistra do blago opalesentna disperzija bez vidljivih čestica.
- Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
  - Jednodozne bočice
    - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
    - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
  - Višedozne bočice
    - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
    - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
    - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty KP.2.

  Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na višedoznu bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Upute za staklene napunjene štrcaljke

- Prije primjene, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturama od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.
- Uklonite kapicu s vrha, polako je zakrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte tresti. Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite sav sadržaj.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12

55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tablica 16. Broj(evi) odobrenja za stavljanje u promet cjepiva Comirnaty KP.2

Oblik cjepiva	**Spremnik**	**Broj odobrenja**
Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju	jednodozne bočice	EU/1/20/1528/037
	višedozne bočice	EU/1/20/1528/038
Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki	staklena napunjena štrcaljka	EU/1/20/1528/039
Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju	jednodozne bočice	EU/1/20/1528/040
	višedozne bočice	EU/1/20/1528/041

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica sa žutim poklopcem čiji se sadržaj prije primjene mora razrijediti.

Nakon razrjeđivanja, jedna bočica (0,48 ml) sadrži 3 doze od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 ml) sadrži 3 mikrograma mRNA koja kodira KP.2, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Ova mRNA koja kodira KP.2 jednolančana je glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron KP.2).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).
Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty KP.2 koncentrat za disperziju za injekciju indiciran je u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja nisu dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 niti preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2
Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno u 3 doze za primarno cijepljenje. Preporučuje se primijeniti drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ako dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navrši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja su dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2
Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno kao jedna doza dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirani u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Međusobna zamjenjivost
Primarno cijepljenje cjepivom Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza može se provesti bilo kojim prethodnim ili sadašnjim cjepivom Comirnaty, ali ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje ne smije se prekoračiti. Primarno cijepljenje provodi se samo jedanput.

Međusobna zamjenjivost cjepiva Comirnaty s cjepivima protiv bolesti COVID-19 drugih proizvođača nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija
Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Način primjene

Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju mora se nakon razrjeđivanja primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty KP.2 sa **žutim poklopcem** sadrže **3 doze od 0,3 ml** cjepiva. Za izvlačenje 3 doze iz jedne bočice mogu se upotrijebiti standardne štrcaljke i igle. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:
- Jedna doza mora sadržavati **0,3 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,3 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Preporučeno mjesto za primjenu injekcije u dojenčadi u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci je anterolateralna strana bedra. U djece u dobi od 1 godine i starije, preporučeno mjesto za primjenu injekcije je anterolateralna strana bedra ili deltoidni mišić.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija
Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis
Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima ili njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću
Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti
Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi
Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe
Sigurnost i imunogenost ovog cjepiva procijenjene su u ograničenog broja imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Djelotvornost cjepiva Comirnaty KP.2 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite
Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva
Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty KP.2 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty KP.2 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty KP.2 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty KP.2 izveden je iz podataka o prethodnim cjepivima Comirnaty.

Prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty
Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon 3 doze
U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 2176 dojenčadi (1458 primilo je prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty 3 µg i 718 primilo je placebo) bilo je u dobi od 6 do 23 mjeseca. Na temelju podataka u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023., 720 dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (483 Comirnaty 3 µg i 237 placebo) praćeno je tijekom medijana od 1,7 mjeseci nakon treće doze.

Najčešće nuspojave u dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila bilo koju od doza u sklopu primarnog cijepljenja uključivale su razdražljivost (> 60%), omamljenost (> 40%), smanjeni apetit (> 30%), osjetljivost na mjestu primjene injekcije (> 20%), crvenilo na mjestu primjene injekcije i vrućicu (> 10%).

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon 3 doze
U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 3541 dijete (2368 Comirnaty 3 µg i 1173 placebo) bilo je u dobi od 2 do 4 godine. Na temelju podataka u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023., 1268 djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (863 Comirnaty 3 µg i 405 placebo) praćeno je tijekom medijana od 2,2 mjeseca nakon treće doze.

Najčešće nuspojave u djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila bilo koju od doza u sklopu primarnog cijepljenja uključivale su bol na mjestu primjene injekcije i umor (> 40%), crvenilo na

mjestu primjene injekcije i vrućicu (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebom kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 50%), glavobolja (> 30%), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije (≥ 20%), mialgija, zimica i proljev (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja
U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 2408 djece u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5,3 do 19,4 mjeseca) nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 28. veljače 2023. (medijan trajanja praćenja 6,4 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepljenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina nakon docjepljivanja bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 30%), glavobolja (> 20%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgija i pireksija (> 20 %).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze
U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty 30 µg, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebom kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgija (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja
Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je ≥ 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgija (> 20%).

U ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen ≥ 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19
U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron
Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U 2 skupine u ispitivanju 6 (faze 3, skupine 2 i 3), 160 ispitanika (92 u skupini 2; 68 u skupini 3) u dobi od 6 do 23 mjeseca koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 do 8,6 mjeseci nakon primanja 3. doze ako su bili u skupini 2 odnosno 3,8 do 12,5 mjeseci nakon primanja 3. doze ako su bili u skupini 3. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 4,4 mjeseca u skupini 2 i 6,4 mjeseca u skupini 3.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca bile su razdražljivost (> 30%), smanjeni apetit (> 20%), omamljenost, osjetljivost na mjestu injekcije i vrućica (> 10%).

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U 2 skupine u ispitivanju 6 (faze 3, skupine 2 i 3), 1207 ispitanika (218 u skupini 2, 989 u skupini 3) u dobi od 2 do 4 godine koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 do 8,6 mjeseci nakon primanja 3. doze ako su bili u skupini 2 odnosno 2,8 do 17,5 mjeseci nakon primanja 3. doze ako su bili u

skupini 3. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 4,6 mjeseci u skupini 2 i 6,3 mjeseca u skupini 3.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 2 do 4 godine bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 30%) i umor (> 20%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je 6,3 mjeseca.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%) i bol u mišićima (> 10%).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)
U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 50%), glavobolja (> 40%), bol u mišićima (> 20%), zimica (> 10%) i bol u zglobovima (> 10%).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja i iskustva nakon dobivanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija[a]
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip[i], pruritus, urtikarija, angioedem[b])
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit[j]
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost[k]
	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja; omamljenost[k]
	manje često	omaglica[d]; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca[c]
	nepoznato	parestezija[d], hipoestezija[d]

Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis[d]; perikarditis[d]
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev[d]
	često	mučnina, povraćanje[d,m]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem[d]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima[e]
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje[l]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; osjetljivost na mjestu primjene injekcije[k]; umor; zimica; pireksija[f], oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije[h]
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo[d]; oticanje lica[g]

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze (≤ 2,8%) nego nakon primarnih doza cjepiva (≤ 0,9%).
b. Učestalost angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.
c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
h. Crvenilo na mjestu primjene injekcije nastalo je većom učestalošću (vrlo često) u sudionika u dobi od 6 mjeseci do 11 godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 2 i više godina.
i. Učestalost osipa bila je u kategoriji „često“ u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca.
j. Učestalost smanjenog apetita bila je u kategoriji „vrlo često“ u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca.
k. Razdražljivost, osjetljivost na mjestu primjene injekcije i omamljenost odnose se na ispitanike u dobi od 6 do 23 mjeseca.
l. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.
m Prema kategoriji učestalosti, povraćanje je bilo vrlo često u trudnica u dobi od 18 i više godina i u imunokompromitiranih ispitanika u dobi od 2 do 18 godina.

Posebne populacije

Novorođenčad trudnih ispitanica – nakon 2 doze cjepiva Comirnaty
Ispitivanje C4591015 (ispitivanje 9) bilo je placebom kontrolirano ispitivanje faze 2/3 u kojem je procijenjeno ukupno 346 trudnih ispitanica koje su primile cjepivo Comirnaty (n = 173) ili placebo (n = 173). Novorođenčad (Comirnaty n = 167 ili placebo n = 168) je procjenjivana u razdoblju do 6 mjeseci. Nisu pronađeni razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti koji bi se mogli pripisati cijepljenju majke cjepivom Comirnaty.

Imunokompromitirani ispitanici (odrasli i djeca)
U ispitivanju C4591024 (ispitivanje 10), ukupno su 124 imunokompromitirana ispitanika u dobi od 2 i više godina primila cjepivo Comirnaty (vidjeti dio 5.1).

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis
Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI: 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI: 0,37 – 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi primjene doza cjepiva Comirnaty koje su bile više od preporučenih. Uglavnom, štetni događaji zabilježeni uz predoziranje bili su slični poznatom profilu nuspojava cjepiva Comirnaty.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron
Imunogenost u doječadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 310 u dobi od 6 mjeseci do 4 godine docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) nakon što su prethodno primili 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju. Rezultati uključuju

podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju.

Analizama NT50 na omikron BA.4-5 i referentni soj u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su docijepljeni cjepivom Comirnaty (bivalentno BA.4-5) u ispitivanju 6 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty dokazana je superiornost odgovora na Omicron BA.4-5 na temelju GMR-a i neinferiornost temeljena na razlici u stopama seroloških odgovora te neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj temeljena na GMR-u i razlici u stopama seroloških odgovora (tablica 2).

Tablica 2. Skupina 2 iz podispitivanja B – omjeri geometrijskih sredina i razlike u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom (1 mjesec nakon 4. doze u ispitivanju 6 / 1 mjesec nakon 3. doze u ispitivanju 3) – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Omjeri geometrijskih sredina (1 mjesec nakon 4. doze u ispitivanju 6 / 1 mjesec nakon 3. doze u ispitivanju 3)					
	Comirnaty (bivalentno BA.4-5) (3 µg) ispitivanje 6		**Comirnaty (3 µg) podskupina u ispitivanju 3**		**Comirnaty (bivalentno BA.4-5) (3 µg) / Comirnaty (3 µg)**
Test[f]	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**GMR[c] (95% CI)[c]**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - omikron BA.4-5 - NT50 (titar)	223	1839,3 (1630,5; 2074,9)	238	941,0 (838,1; 1058,2)	1,95 (1,65; 2,31)[d]
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj - NT50 (titar)	223	6636,3 (6017,5; 7318,8)	238	7305,4 (6645,5; 8030,7)	0,91 (0,79; 1,04)[e]
Razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom (1 mjesec nakon 4. doze u ispitivanju 6/1 mjesec nakon 3. doze u ispitivanju 3)					
Test[f]	**Comirnaty (bivalentno BA.4-5) (3 µg) ispitivanje 6**		**Comirnaty (3 µg) podskupina u ispitivanju 3**		**Razlika**
	N[g]	**n[h] (%) (95% CI[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95% CI[i])**	**%[j] (95% CI[k])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - omikron BA.4-5 - NT50 (titar)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36)[l]
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48)[m]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije primanja prve doze u ispitivanju). Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa ≥ 4 × LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa pomoću modela linearne regresije s početnim logaritamski transformiranim neutralizirajućim titrovima, infektivnim statusom nakon početka ispitivanja, dobnom skupinom (samo za skupinu u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 5 godina) i cijepnom skupinom kao kovarijatama. Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.

c. GMR-ovi i 2-strani CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a u testu i odgovarajućih CI na temelju istog, prethodno opisanog modela linearne regresije.
d. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a ≥ 0,8.
f. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i omikron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
g. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
h. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
i. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
j. Prilagođena razlika u udjelima, temeljena na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificirana prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana), izražena kao postotak Comirnaty (bivalentno BA.4-5) [3 µg] – Comirnaty [3 µg]. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
k. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi za razliku u udjelima stratificiranim prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana), izražen kao postotak.
l. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -5%.
m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -10%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepljenje i bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primili su docjepnu dozu (četvrta doza) cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjepiva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		**Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze**		**Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**Vrijeme uzimanja uzorka[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMR[d] (95% CI[d])**
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar)[e]	prije cijepljenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj -	prije	102	2904,0	113	1323,1	-

NT50 (titar)[e]	cijepljenja		(2372,6; 3554,5)		(1055,7; 1658,2)	
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa s upotrebom modela linearne regresije regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepna skupina.
e. SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty, dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama seroloških odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 4).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama seroloških odgovora (tablica 4).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 5).

Tablica 4. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa seroloških odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty iz podskupine ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**n[a]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**n[a]**	**GMT[b] (95% CI[b])**	**GMR[c] (95% CI[c])**	**GMR[c] (95% CI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[e]	2,91 (2,45; 3,44)[f]
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	-	-	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)[g]
Razlika u postotcima ispitanika sa seroloških odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				**Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty**		**Usporedba dobnih skupina**	**Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina**
	u dobi od 18 do 55 godina		**u dobi od 56 godina i stariji**		**u dobi od 56 godina i stariji**		**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina**	**Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[k])**	**N[h]**	**n[i] (%) (95% CI[j])**	**Razlika[k] (95% CI[l])**	**Razlika[k] (95% CI[l])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	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)[m]	26,77 (19,59; 33,95)[n]

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa ≥ 4 × LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobna skupina.

d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
f. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
g. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a ≥ 0,8.
h. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
i. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
j. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
k. Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
l. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela (< medijana, ≥ medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -10%.
n. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom > -5%.

Tablica 5. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 – prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	**Vrijeme uzimanja uzorka[a]**	**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5**					
		u dobi od 12 do 17 godina		**u dobi od 18 do 55 godina**		**u dobi od 56 godina i stariji**	
		n[b]	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95% CI[c])**
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar)[d]	prije cijepljenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	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)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.
a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studenove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze ½/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepljenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključenja u

ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze
U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m^2, kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNA cjepivo protiv COVID-19 N[a] = 18 198 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)[e]**
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebom iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanima s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebom kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 Na = 20 998 slučajevi n1b vrijeme praćenjac (n2d)	Placebo Na = 21 096 slučajevi n1b vrijeme praćenjac (n2d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CIe)
svi ispitanici[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima;

novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
f. Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebom, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19
Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 8) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])	**Placebo slučajevi n1[a] vrijeme praćenja (n2[b])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI[c])**
nakon 1. doze[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u

minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom ≤ 93% pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotočnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze
U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze
Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebom za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 9. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 9. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza Nª = 1305 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])	**Placebo Nª = 663 slučajevi n1[b] vrijeme praćenja[c] (n2[d])**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CI)**
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunosnih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunosnim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunosne usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine (djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 10.

Tablica 10. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19			
		10 µg/doza od 5 do 11 godina Nᵃ = 264	**30 µg/doza od 16 do 25 godina Nᵃ = 253**	**od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina**	
	Vremenska točka[b]	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMT[c] (95% CI[c])**	**GMR[d] (95% CI[d])**	**Postigli cilj imunosne usporedivosti[e] (D/N)**
Geometrijska srednja vrijednost 50%tnog titra neutralizirajućih protutijela[f] (GMT[c])	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremenska točka[b]	**n[g] (%) (95% CI[h])**	**n[g] (%) (95% CI[h])**	**Razlika %[i] (95% CI[j])**	**Postigli cilj imunosne usporedivosti[k] (D/N)**
Stopa seroloških odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela[f]	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina;

NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.
Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.
Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja ≥ 4 × LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
b. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
e. Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0,8.
f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
i. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 11.

Tablica 11. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

	Vrijeme uzimanja uzorka[a]		
Test	**1 mjesec nakon docjepljivanja (n[b] = 67)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon 2. doze (n[b] = 96)** **GMT[c] (95% CI[c])**	**1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze** **GMR[d] (95% CI[d])**
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.

b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR-ovi i 2 strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Djelotvornost i imunogenost primarnog cijepljenja s 3 doze u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine

Analiza djelotvornosti u ispitivanju 3 provedena je u cijeloj kombiniranoj populaciji ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine na temelju potvrđenih slučajeva u 873 ispitanika u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 381 ispitanika u skupini koja je primila placebo (randomizirani u omjeru 2:1) koji su primili sve 3 doze ispitivane intervencije tijekom razdoblja slijepog praćenja kad je glavna varijanta virusa koji je kružio u populaciji bila omikron varijanta virusa SARS-CoV-2 (BA.2) (datum prestanka prikupljanja podataka: 17. lipnja 2022.).

Rezultati analize djelotvornosti cjepiva nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine prikazani su u tablici 12.

Tablica 12. Djelotvornost cjepiva – prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze – razdoblje slijepog praćenja – ispitanici bez dokaza infekcije prije 7. dana nakon primanja 3. doze – faza 2/3 – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (3 doze)

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**COVID-19 mRNA cjepivo 3 µg/doza Na = 873 slučaja n1b vrijeme praćenjac (n2d)**	**Placebo Na = 381 slučaj n1b vrijeme praćenjac (n2d)**	**Djelotvornost cjepiva % (95% CIe)**
u dobi od 6 mjeseci do 4 godine[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
u dobi od 2 do 4 godine	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Kratice: NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (prije 7. dana nakon primanja 3. doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 1 mjesec nakon 2. doze (ako je dostupno), kad su došli primiti 3. dozu (ako je dostupno), bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu, i s negativnim rezultatom NAAT-a [bris nosa] na bilo kojem neplaniranom dolasku prije 7. dana nakon primanja 3. doze) koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.
b. n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 3. doze do kraja razdoblja praćenja.
d. n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.
e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.

Djelotvornost cjepiva u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bila je slična onoj u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Kriteriji za teški oblik bolesti COVID-19 (opisani u planu ispitivanja, temeljeni na definiciji FDA i prilagođeni za djecu) bili su prisutni u 12 slučajeva (8 u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 4 u skupini koja je primila placebo) u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Među ispitanicima u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca, kriteriji za teški oblik bolesti COVID-19 bili su prisutni u 3 slučaja (2 u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 1 u skupini koja je primila placebo).

Analize imunogenosti provedene su u podskupini za utvrđivanje imunosne usporedivosti koja se sastojala od 82 ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz ispitivanja 3 i 143 ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3 bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 3. doze na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022.

Uspoređeni su 50%-tni titri neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 između podskupine za analizu imunogenosti koja se sastojala od ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz faze 2/3 i ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3, 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja s 3 doze i nasumično odabrane podskupine ispitanika u dobi od 16 do 25 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja s 2 doze. Za to je upotrijebljen mikroneutralizacijski test protiv referentnog soja (USA_WA1/2020).

U primarnim analizama imunosne usporedivosti uspoređene su geometrijske srednje vrijednosti titara (upotrebom geometrijske srednje vrijednosti omjera [GMR]) i stope seroloških odgovora (definiranih kao postizanje najmanje 4-strukog povišenja SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na onaj prije 1. doze) u populaciji u kojoj se mogla procijeniti imunogenost, a koja se sastojala od ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca i od 2 do 4 godine te do 1 mjesec nakon 2. doze u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina. Unaprijed definirani kriteriji imunosne usporedivosti bili su zadovoljeni i za GMR i za razliku u serološkom odgovoru u obje dobne skupine (tablica 13).

Tablica 13. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – ispitanici u dobi od 6 mjeseci do 4 godine (ispitivanje 3) 1 mjesec nakon 3. doze i ispitanici u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) 1 mjesec nakon 2. doze – bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)[e]							
Dob	**N[a]**	**GMT[b] (95% CI[b]) (1 mjesec nakon 3. doze)**	**Dob**	**N[a]**	**GMT[b] (95% CI[b]) (1 mjesec nakon 2. doze)**	**Dob**	**GMR[c,d] (95% CI)**
od 2 do 4 godine	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 godina	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 mjeseca	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 godina	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,19 (1,00; 1,42)
Razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)[e]							
Dob	**N[a]**	**n[f] (%) (95% CI[g]) (1 mjesec nakon 3. doze)**	**Dob**	**N[a]**	**n[f] (%) (95% CI[g]) (1 mjesec nakon 2. doze)**	**Dob**	**Razlika u stopama seroloških odgovora %[h] (95% CI[i])[j]**
od 2 do	141	141 (100,0)	od 16 do	170	168 (98,8)	od 2 do	1,2

4 godine		(97,4; 100,0)	25 godina		(95,8; 99,9)	4 godine / od 16 do 25 godina	(1,5; 4,2)
od 6 do 23 mjeseca	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 godina	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,2 (3,4; 4,2)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV 2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza [(do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi)] prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 3. dozu (ispitivanje 3) i 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3), bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu (ispitivanje 3) i negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID 19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja ≥ 4 × LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima zadanog testa u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka za GMT i broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima zadanog testa i na početku ispitivanja i u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka za stopu seroloških odgovora.
b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR-ovi i 2 strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (mlađa dobna skupina minus skupina u dobi od 16 do 25 godina) i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
d. Za svaku mlađu dobnu skupinu (od 2 do 4 godine, od 6 do 23 mjeseca), imunosna usporedivost na temelju GMR-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR omjer veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0.8.
e. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
f. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom za zadani test u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka.
g. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
h. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (mlađa dobna skupina minus skupina u dobi od 16 do 25 godina).
i. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
j. Za svaku mlađu dobnu skupinu (od 2 do 4 godine, od 6 do 23 mjeseca), imunosna usporedivost na temelju serološkog odgovora proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u udjelima veća od -10,0% pod uvjetom da su zadovoljeni kriteriji za imunosnu usporedivost na temelju GMR-a.

Imunogenost u imunokompromitiranih ispitanika (odraslih i djece)

Ispitivanje 10 otvoreno je ispitivanje faze 2b (n = 124) koje je uključilo imunokompromitirane ispitanike u dobi od 2 do < 18 godina na imunomodulacijskoj terapiji ili s presađenim solidnim organom (u prethodna 3 mjeseca) koji primaju imunosupresive ili im je presađena koštana srž ili matične stanice najmanje 6 mjeseci prije uključenja, te imunokompromitirane ispitanike u dobi od 18 i više godina koji se liječe od raka pluća ne-malih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) ili kronične limfocitne leukemije (KLL), koji su na hemodijalizi zbog posljedica završnog stadija bubrežne bolesti ili primaju imunomodulacijsku terapiju zbog autoimunosne upalne bolesti. Ispitanici su primili 4 doze cjepiva Comirnaty prema svojoj dobi (3 µg, 10 µg ili 30 µg); prve 2 doze primijenjene su u razmaku od 21 dan, treća doza primijenjena je 28 dana poslije druge, a četvrta 3 do 6 mjeseci poslije treće doze.

Analizom podataka o imunogenosti 1 mjesec nakon 3. doze (26 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 56 ispitanika u dobi od 5 do < 12 godina, 11 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u

dobi od ≥ 18 godina) i 1 mjesec nakon 4. doze (16 ispitanika u dobi od 2 do < 5 godina, 31 ispitanik u dobi od 5 do < 12 godina, 6 ispitanika u dobi od 12 do < 18 godina i 4 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina) u populaciji u kojoj se imunogenost mogla procijeniti i u kojoj nije bilo dokaza prethodne infekcije dokazan je imunosni odgovor potaknut cjepivom. Opaženo je da su GMT-ovi, u usporedbi s razinama opaženima prije ispitivanog cijepljenja, bili znatno viši 1 mjesec nakon 3. doze i da su bili još više povećani 1 mjesec nakon 4. doze te da su i dalje bili visoki 6 mjeseci nakon 4. doze u svim dobnim skupinama i podskupinama prema bolesti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženkama štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((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-fosfokolin (DSPC)
kolesterol

trometamol
trometamolklorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Zamrznuto se cjepivo po isporuci može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Unutar roka valjanosti od 18 mjeseci odmrznute (prethodno zamrznute) bočice mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Postupak odmrzavanja
Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranje s 10 bočica cjepiva može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8°C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice
10-tjedno čuvanje i transport na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 18 mjeseci.
- Nakon što se cjepivo počne čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, na kutiji se mora zabilježiti novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora primijeniti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni rok valjanosti treba prekrižiti.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Novi rok valjanosti već mora biti zabilježen na kutiji tako da se vidi rok valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni rok valjanosti već mora biti prekrižen.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku
- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, i unutar razdoblja čuvanja od 10 tjedana na temperaturi između 2 °C i 8 °C.
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući do 12 sati nakon prvog probijanja čepa.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Razrijeđeno cjepivo

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 ºC do 30 ºC nakon razrjeđivanja s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah

primijeniti osim ako postupak razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrjeđivanja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,48 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tipa I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i žutim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 3 doze, vidjeti dio 6.6.

Veličina pakiranja: 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty KP.2 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **žuti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka ili bočica ima poklopac drugačije boje, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,1 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,1 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.

- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od **0,3 ml**

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 1,58 ml od kojih se mogu dobiti **3 doze** od **0,3 ml**.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite **0,3 ml** cjepiva Comirnaty KP.2 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Za izvlačenje 3 doze iz jedne bočice mogu se upotrijebiti **standardne štrcaljke i/ili igle**.
- Jedna doza mora sadržavati **0,3 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,3 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/042

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Njemačka

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irska

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
SAD

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (10 bočica)
KARTONSKA KUTIJA (195 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 30 mikrograma rakstozinamerana.

Jednodozne bočice
Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice
Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice
10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice
10 višedoznih bočica
195 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice
Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice
EU/1/20/1528/018

Višedozne bočice
EU/1/20/1528/019 10 višedoznih bočica

EU/1/20/1528/020 195 višedoznih bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 30 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (plastična napunjena štrcaljka)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,3 ml. Jedna doza sadrži 30 mikrograma rakstozinamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za jednokratnu primjenu

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/025

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA (plastična napunjena štrcaljka)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (staklena napunjena štrcaljka)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,3 ml. Jedna doza sadrži 30 mikrograma rakstozinamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za jednokratnu primjenu

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/027

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA (staklena napunjena štrcaljka)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od 2 °C do 8 °C)

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml.
Jedna doza sadrži 10 mikrograma rakstozinamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s 1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/021

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza od 10 µg nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 10 mikrograma rakstozinamerana.

Jednodozne bočice
Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice
Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice
10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice
Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice
EU/1/20/1528/022

Višedozne bočice
EU/1/20/1528/023

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB 1.5 10 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 10 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži **10** doza od **0,2 ml**.
Jedna doza sadrži 3 mikrograma rakstozinamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s **2,2 ml** 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/024

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza od **0,2 ml** nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži **3** doze od **0,3 ml**.
Jedna doza sadrži 3 mikrograma rakstozinamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s **1,1 ml** 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/026

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 doze od **0,3 ml** nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (10 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 30 mikrograma bretovamerana.

Jednodozne bočice
Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice
Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice
10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.

www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice
Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice
EU/1/20/1528/028

Višedozne bočice
EU/1/20/1528/029

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY JN.1 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 30 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (plastična napunjena štrcaljka)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,3 ml. Jedna doza sadrži 30 mikrograma bretovamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za jednokratnu primjenu

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/031

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA (plastična napunjena štrcaljka)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY JN.1 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (staklena napunjena štrcaljka)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,3 ml. Jedna doza sadrži 30 mikrograma bretovamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za jednokratnu primjenu

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/030

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA (staklena napunjena štrcaljka)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY JN.1 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od 2 °C do 8 °C)

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY JN.1 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml.
Jedna doza sadrži 10 mikrograma bretovamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s 1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/034

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY JN.1 10 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza od 10 µg nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 10 mikrograma bretovamerana.

Jednodozne bočice
Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice
Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice
10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice
Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice
EU/1/20/1528/032

Višedozne bočice
EU/1/20/1528/033

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY JN.1 10 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 10 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži **10** doza od **0,2 ml**.
Jedna doza sadrži 3 mikrograma bretovamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s **2,2 ml** 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/036

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY JN.1 3 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza od **0,2 ml** nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži **3 doze** od **0,3 ml**.
Jedna doza sadrži 3 mikrograma bretovamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s **1,1 ml** 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/035

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron JN.1 3 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 doze od **0,3 ml** nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (10 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 30 mikrograma mRNA koja kodira KP.2.

Jednodozne bočice
Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice
Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice
10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice
Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice
EU/1/20/1528/037

Višedozne bočice
EU/1/20/1528/038

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY KP.2 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 30 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (staklena napunjena štrcaljka)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,3 ml. Jedna doza sadrži 30 mikrograma mRNA koja kodira KP.2.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za jednokratnu primjenu

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/039

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA (staklena napunjena štrcaljka)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY KP.2 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od 2 °C do 8 °C)

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 10 mikrograma mRNa koja kodira KP.2.

Jednodozne bočice
Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice
Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice
10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice
Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice
EU/1/20/1528/040

Višedozne bočice
EU/1/20/1528/041

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY KP.2 10 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 10 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži **3 doze** od **0,3 ml**.
Jedna doza sadrži 3 mikrograma mRNA koja kodira KP.2.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s **1,1 ml** 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C: …….
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/042

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron KP.2 3 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 doze od **0,3 ml** nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:
- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se

cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti u isto vrijeme kad i cjepivo protiv gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti istodobno s cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti istodobno s visokom dozom cjepiva protiv gripe i cjepivom protiv RSV-a.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili

novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Cominaty Omicron XBB.1.5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica

- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8°C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum isteka roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran.
  - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 30 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
  - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 30 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:
- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica
Veličine pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica ili 195 bočica
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka

Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty Omicron XBB.1.5 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (12 godina i stariji)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
  - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
  - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
  - Jednodozne bočice

- Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
- Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.

- Višedozne bočice
  - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
  - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
  - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.
  - Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
  - Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
  - Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
  - Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki (plastičnoj)
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:
- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije

- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti u isto vrijeme kad i cjepivo protiv gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti istodobno s cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti istodobno s visokom dozom cjepiva protiv gripe i cjepivom protiv RSV-a.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom

Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Cominaty Omicron XBB.1.5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci

- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Zamrznute plastične napunjene štrcaljke: moraju se odmrznuti prije uporabe. Pakiranje od 10 napunjenih štrcaljki može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Može mu biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da napunjene štrcaljke prije primjene budu potpuno odmrznute.

Druga je mogućnost odmrznuti kutiju s 10 napunjenih štrcaljki na sobnoj temperaturi (do 30 °C), što će trajati 60 minuta.

Ako se jedna napunjena štrcaljka odmrzava zasebno izvan kutije na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ta se napunjena štrcaljka mora odmah upotrijebiti.

Odmrznute (prethodno zamrznute) plastične napunjene štrcaljke: Nakon što se izvade iz zamrzivača, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C to 8 °C, bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Nakon što napunjene štrcaljke budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju. Ako su zaprimljene na temperaturi od 2 °C do 8 °C, provjerite je li zapisan novi datum isteka roka valjanosti. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije primjene odmrznute napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran.
  - Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 30 mikrograma rakstozinamerana.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u napunjenoj štrcaljki (dugačka plastična štrcaljka od cikloolefinskog kopolimera, 1 ml) s čepom klipa (sintetska bromobutilna guma) i kapicom za vrh (sintetska bromobutilna guma), bez igle.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty Omicron XBB.1.5 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

Upute za napunjene štrcaljke
Plastične napunjene štrcaljke
- Zamrznute plastične napunjene štrcaljke moraju prije upotrebe biti potpuno odmrznute.
  - Pakiranje od 10 napunjenih štrcaljki može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Može mu biti potrebno 2 sata da se odmrzne.
  - Druga je mogućnost odmrznuti kutiju s 10 zamrznutih napunjenih štrcaljki na sobnoj temperaturi (do 30 °C), što će trajati 60 minuta.
- Ako se jedna napunjena štrcaljka odmrzava zasebno izvan kutije na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ta se napunjena štrcaljka mora odmah upotrijebiti.
- Nakon što su napunjene štrcaljke prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju. Ako su zaprimljene na temperaturi od 2 °C do 8 °C, provjerite je li zapisan novi datum isteka roka valjanosti.
- Odmrznute (prethodno zamrznute) napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
- Prije primjene odmrznute napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturama od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.
- Uklonite kapicu s vrha, polako je zakrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte tresti. Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite sav sadržaj.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki (staklenoj)
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:
- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije

- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti u isto vrijeme kad i cjepivo protiv gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti istodobno s cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primijeniti istodobno s visokom dozom cjepiva protiv gripe i cjepivom protiv RSV-a.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom

Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Cominaty Omicron XBB.1.5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci

- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“.

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZAVATI.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje i čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo u hladnjaku).

Prije upotrebe, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C i njima se smije rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran.
  - Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 30 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u napunjenoj štrcaljki (štrcaljka od stakla tipa I) s čepom klipa (sintetska bromobutilna guma) i kapicom za vrh (sintetska bromobutilna guma), bez igle.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty Omicron XBB.1.5 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se

osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

Upute za napunjene štrcaljke

Staklene napunjene štrcaljke

- Prije primjene, staklene napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturama od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.
- Uklonite kapicu s vrha, polako je zakrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte tresti. Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite sav sadržaj.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
Djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju daje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati
- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:
- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo

- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo nakon injekcije
- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 5 godina.

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5
Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Ako je Vaše dijete trudno, obavijestite o tome djetetovog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od

nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 djetetu se daje nakon razrjeđivanja kao injekcija od 0,2 ml u mišić nadlaktice.

Vaše će dijete primiti 1 injekciju bez obzira na to je li već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19.

Ako je Vaše dijete već cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Cominaty Omicron XBB.1.5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje doze koju je primilo.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 5 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 5 do 11 godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 5 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 4 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml s 10 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 10 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i narančastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty Omicron XBB.1.5 primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od 0,2 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **narančasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 4 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,3 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja,** mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za djecu u dobi od 5 do 11 godina.
- Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.

- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu u djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke za dijete.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati
- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:
- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo

nakon injekcije
- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše se dijete može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 5 godina.

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5
Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Ako je Vaše dijete trudno, obavijestite o tome djetetovog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenima prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenčad. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenčad nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od

nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 daje se djetetu kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Vaše će dijete primiti 1 injekciju bez obzira na to je li već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19.

Ako je Vaše dijete već cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Cominaty Omicron XBB.1.5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje doze koju je primilo.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 5 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 5 do 11 godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 5 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8°C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum isteka roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran.
  - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 10 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
  - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 10 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:
- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica
Veličina pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty Omicron XBB.1.5 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **plavi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
  - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
  - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
  - Jednodozne bočice
    - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
    - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
  - Višedozne bočice
    - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
    - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
    - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za djecu u dobi od 5 do 11 godina.

- Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju se daje dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati
- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:
- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo

nakon injekcije
- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5
Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina pogledajte uputu o lijeku za druge formulacije.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Ako je Vaše dijete dojenče u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci, dobit će cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 iz bočice sa **smeđim poklopcem** nakon razrjeđivanja kao injekciju od **0,2 ml** u mišić bedra.

Ako je Vaše dojenče ili dijete u dobi od 1 godine ili starije, dobit će cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 iz bočice sa **smeđim poklopcem** nakon razrjeđivanja kao injekciju od **0,2 ml** u mišić bedra ili u mišić nadlaktice.

Ako Vaše dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će najviše 3 injekcije (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje). Preporučuje se da primi drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno.

Ako je Vaše dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će 1 injekciju. Ako je dijete već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 dok ne protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako Vaše dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navrši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Međusobna zamjenjivost
Za primarno cijepljenje, Vaše dijete može primiti bilo koje prethodno ili sadašnje cjepivo Comirnaty. Dijete ne smije primiti više od ukupnog broja doza potrebnog za primarno cijepljenje. Primarno cijepljenje djeteta provodi se samo jedanput.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- razdražljivost (u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- bol/osjetljivost, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- omamljenost (u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 2 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do 11 godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 2 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije

- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža („često“ u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- smanjeni apetit („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum roka

valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sa **smeđim poklopcem** sadrži **10 doza od 0,2 ml** s 3 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa **10 doza**, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i **smeđim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Ako dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, za primarno cijepljenje Comirnaty Omicron XBB.1.5 iz bočice sa **smeđim**

poklopcem primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja i u najviše 3 doze (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje); da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno, primijenite drugu dozu istog cjepiva 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze.

Ako je dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, Comirnaty Omicron XBB.1.5 iz bočice sa **smeđim poklopcem** primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od **0,2 ml**. Ako je osoba prethodno cijepljena protiv bolesti COVID-19, treba primiti dozu cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **smeđi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka ili bočica ima poklopac drugačije boje, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje sadržaja bočice sa smeđim poklopcem

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 2,2 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml iz bočice sa smeđim poklopcem

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti **10 doza** od **0,2 ml**.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.
- Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati **0,2 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,2 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju se daje dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati
- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:
- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo

nakon injekcije
- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5
Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina pogledajte uputu o lijeku za druge formulacije.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Ako je Vaše dijete dojenče u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci, dobit će cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 iz bočice sa **žutim poklopcem** nakon razrjeđivanja kao injekciju od **0,3 ml** u mišić bedra.

Ako je Vaše dojenče ili dijete u dobi od 1 godine ili starije, dobit će cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 iz bočice sa **žutim poklopcem** nakon razrjeđivanja kao injekciju od **0,3 ml** u mišić bedra ili u mišić nadlaktice.

Ako Vaše dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će najviše 3 injekcije (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje). Preporučuje se da primi drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno.

Ako je Vaše dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će 1 injekciju. Ako je dijete već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 dok ne protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako Vaše dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navrši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Međusobna zamjenjivost
Za primarno cijepljenje, Vaše dijete može primiti bilo koje prethodno ili sadašnje cjepivo Comirnaty. Dijete ne smije primiti više od ukupnog broja doza potrebnog za primarno cijepljenje. Primarno cijepljenje djeteta provodi se samo jedanput.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- razdražljivost (u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- bol/osjetljivost, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- omamljenost (u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 2 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do 11 godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 2 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije

- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža („često“ u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- smanjeni apetit („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum roka

valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sa **žutim poklopcem** sadrži **3 doze od 0,3 ml** s 3 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici s **3 doze**, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i **žutim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Ako dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, za primarno cijepljenje Comirnaty Omicron XBB.1.5 iz bočice sa **žutim**

poklopcem primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja i u najviše 3 doze (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje); da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno, primijenite drugu dozu istog cjepiva 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze.

Ako je dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, Comirnaty Omicron XBB.1.5 iz bočice sa **žutim poklopcem** primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od **0,3 ml**. Ako je osoba prethodno cijepljena protiv bolesti COVID-19, treba primiti dozu cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **žuti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka ili bočica ima poklopac drugačije boje, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje sadržaja bočice sa žutim poklopcem

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,1 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,1 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,3 ml iz bočice sa žutim poklopcem

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 1,58 ml od kojih se mogu dobiti **3 doze** od **0,3 ml**.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite **0,3 ml** cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Za izvlačenje 3 doze iz jedne bočice mogu se upotrijebiti **standardne štrcaljke i/ili igle.**
- Jedna doza mora sadržavati **0,3 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,3 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty JN.1
3. Kako se daje Comirnaty JN.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty JN.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi

Comirnaty JN.1 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty JN.1 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 ne smije se dati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:
- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se

cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty JN.1 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty JN.1 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca
Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty JN.1
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Comirnaty JN.1 može se primijeniti u isto vrijeme kad i cjepivo protiv gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primijeniti istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primijeniti istodobno s cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primijeniti istodobno s visokom dozom cjepiva protiv gripe i cjepivom protiv RSV-a.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće

ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty JN.1 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty JN.1 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Cominaty JN.1 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty JN.1, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty JN.1 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit

- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty JN.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8°C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum isteka roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty JN.1 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se bretovameran.
  - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 30 mikrograma bretovamerana po dozi.
  - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 30 mikrograma bretovamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty JN.1 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:
- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica
Veličina pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty JN.1 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty JN.1 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty JN.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (12 godina i stariji)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
  - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
  - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
  - Jednodozne bočice
    - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
    - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
  - Višedozne bočice
    - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
    - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
    - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty JN.1.
    - Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi

se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki (plastičnoj)
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty JN.1
3. Kako se daje Comirnaty JN.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty JN.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi

Comirnaty JN.1 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty JN.1 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 ne smije se dati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:
- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se

cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty JN.1 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty JN.1 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca
Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty JN.1
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Comirnaty JN.1 može se primijeniti u isto vrijeme kad i cjepivo protiv gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primijeniti istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primijeniti istodobno s cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primijeniti istodobno s visokom dozom cjepiva protiv gripe i cjepivom protiv RSV-a.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće

ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty JN.1 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty JN.1 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Cominaty JN.1 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty JN.1, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty JN.1 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit

- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty JN.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Zamrznute plastične napunjene štrcaljke: moraju se odmrznuti prije uporabe. Pakiranje od 10 napunjenih štrcaljki može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Može mu biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da napunjene štrcaljke prije primjene budu potpuno odmrznute.

Druga je mogućnost odmrznuti kutiju s 10 napunjenih štrcaljki na sobnoj temperaturi (do 30 °C), što će trajati 60 minuta.

Ako se jedna napunjena štrcaljka odmrzava zasebno izvan kutije na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ta se napunjena štrcaljka mora odmah upotrijebiti.

Odmrznute (prethodno zamrznute) plastične napunjene štrcaljke: Nakon što se izvade iz zamrzivača, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C to 8 °C, bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Nakon što napunjene štrcaljke budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju. Ako su zaprimljene na temperaturi od 2 °C do 8 °C, provjerite je li zapisan novi datum isteka roka valjanosti. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije primjene odmrznute napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty JN.1 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se bretovameran.
  - Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 30 mikrograma bretovamerana.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty JN.1 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u napunjenoj štrcaljki (dugačka plastična štrcaljka od cikloolefinskog kopolimera, 1 ml) s čepom klipa (sintetska bromobutilna guma) i kapicom za vrh (sintetska bromobutilna guma), bez igle.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty JN.1 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty JN.1 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty JN.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

Upute za napunjene štrcaljke
Plastične napunjene štrcaljke
- Zamrznute plastične napunjene štrcaljke moraju prije upotrebe biti potpuno odmrznute.
  - Pakiranje od 10 napunjenih štrcaljki može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Može mu biti potrebno 2 sata da se odmrzne.
  - Druga je mogućnost odmrznuti kutiju s 10 zamrznutih napunjenih štrcaljki na sobnoj temperaturi (do 30 °C), što će trajati 60 minuta.
- Ako se jedna napunjena štrcaljka odmrzava zasebno izvan kutije na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ta se napunjena štrcaljka mora odmah upotrijebiti.
- Nakon što su napunjene štrcaljke prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju. Ako su zaprimljene na temperaturi od 2 °C do 8 °C, provjerite je li zapisan novi datum isteka roka valjanosti.
- Odmrznute (prethodno zamrznute) napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
- Prije primjene odmrznute napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturama od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.
- Uklonite kapicu s vrha, polako je zakrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte tresti. Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite sav sadržaj.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki (staklenoj)
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty JN.1
3. Kako se daje Comirnaty JN.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty JN.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi

Comirnaty JN.1 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty JN.1 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 ne smije se dati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:
- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se

cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty JN.1 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty JN.1 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca
Comirnaty JN.1 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty JN.1
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Comirnaty JN.1 može se primijeniti u isto vrijeme kad i cjepivo protiv gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primijeniti istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primijeniti istodobno s cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty JN.1 može se primijeniti istodobno s visokom dozom cjepiva protiv gripe i cjepivom protiv RSV-a.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće

ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty JN.1 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty JN.1 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Cominaty JN.1 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty JN.1, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty JN.1 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit

- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty JN.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“.

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZAVATI.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje i čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo u hladnjaku).

Prije upotrebe, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C i njima se smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty JN.1 sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se bretovameran.
  - Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 30 mikrograma bretovamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty JN.1 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u napunjenoj štrcaljki (štrcaljka od stakla tipa I) s čepom klipa (sintetska bromobutilna guma) i kapicom za vrh (sintetska bromobutilna guma), bez igle.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty JN.1 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.
Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty JN.1 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty JN.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

Upute za napunjene štrcaljke

Staklene napunjene štrcaljke

- Prije primjene, staklene napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturama od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.
- Uklonite kapicu s vrha, polako je zakrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte tresti. Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite sav sadržaj.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
Djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty JN.1
3. Kako se daje Comirnaty JN.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty JN.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi

Comirnaty JN.1 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju daje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty JN.1 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 ne smije se dati
- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:
- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo

- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo nakon injekcije
- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty JN.1 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty JN.1 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca
Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 5 godina.

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty JN.1
Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Ako je Vaše dijete trudno, obavijestite o tome djetetovog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty JN.1 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty JN.1 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 djetetu se daje nakon razrjeđivanja kao injekcija od 0,2 ml u mišić nadlaktice.

Vaše će dijete primiti 1 injekciju bez obzira na to je li već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19.

Ako je Vaše dijete već cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Cominaty JN.1 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje doze koju je primilo.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty JN.1, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty JN.1 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 5 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 5 do 11 godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 5 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty JN.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 4 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty JN.1 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se bretovameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml s 10 mikrograma bretovamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty JN.1 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 10 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i narančastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty JN.1 primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od 0,2 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty JN.1 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty JN.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **narančasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 4 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,3 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja,** mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty JN.1 za djecu u dobi od 5 do 11 godina.
- Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu u djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke za dijete.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty JN.1
3. Kako se daje Comirnaty JN.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty JN.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi

Comirnaty JN.1 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty JN.1 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 ne smije se dati
- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:
- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo nakon injekcije

- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše se dijete može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty JN.1 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty JN.1 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca
Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 5 godina.

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty JN.1
Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Ako je Vaše dijete trudno, obavijestite o tome djetetovog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenima prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenčad. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenčad nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty JN.1 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty JN.1 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty JN.1 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 daje se djetetu kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Vaše će dijete primiti 1 injekciju bez obzira na to je li već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19.

Ako je Vaše dijete već cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Cominaty JN.1 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje doze koju je primilo.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty JN.1, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty JN.1 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 5 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 5 do 11 godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 5 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu

prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty JN.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8°C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum isteka roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty JN.1 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se bretovameran.
  - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 10 mikrograma bretovamerana po dozi.
  - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 10 mikrograma bretovamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty JN.1 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:
- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica
Veličina pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty JN.1 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty JN.1 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty JN.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **plavi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty JN.1 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
  - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
  - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
  - Jednodozne bočice
    - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
    - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
  - Višedozne bočice
    - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
    - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
    - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty JN.1 za djecu u dobi od 5 do 11 godina.
    - Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
    - Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
    - Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
    - Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty JN.1
3. Kako se daje Comirnaty JN.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty JN.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi

Comirnaty JN.1 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju se daje dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty JN.1 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 ne smije se dati
- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:
- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo

nakon injekcije
- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty JN.1 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca
Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty JN.1
Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina pogledajte uputu o lijeku za druge formulacije.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty JN.1

Ako je Vaše dijete dojenče u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci, dobit će cjepivo Comirnaty JN.1 iz bočice sa **smeđim poklopcem** nakon razrjeđivanja kao injekciju od **0,2 ml** u mišić bedra. Ako je Vaše

dojenče ili dijete u dobi od 1 godine ili starije, dobit će cjepivo Comirnaty JN.1 iz bočice sa **smeđim poklopcem** nakon razrjeđivanja kao injekciju od **0,2 ml** u mišić bedra ili u mišić nadlaktice.

Ako Vaše dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će najviše 3 injekcije (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje). Preporučuje se da primi drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno.

Ako je Vaše dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će 1 injekciju. Ako je dijete već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty JN.1 dok ne protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako Vaše dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navrši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1.

Međusobna zamjenjivost
Za primarno cijepljenje, Vaše dijete može primiti bilo koje prethodno ili sadašnje cjepivo Comirnaty. Dijete ne smije primiti više od ukupnog broja doza potrebnog za primarno cijepljenje. Primarno cijepljenje djeteta provodi se samo jedanput.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty JN.1, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty JN.1 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- razdražljivost (u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- bol/osjetljivost, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- omamljenost (u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 2 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do 11 godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 2 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža („često“ u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- smanjeni apetit („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- omaglica

- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty JN.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty JN.1 sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se bretovameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sa **smeđim poklopcem** sadrži **10 doza od 0,2 ml** s 3 mikrograma bretovamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty JN.1 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa **10 doza**, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i **smeđim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Ako dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, za primarno cijepljenje Comirnaty JN.1 iz bočice sa **smeđim poklopcem** primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja i u najviše 3 doze (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje); da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno, primijenite drugu dozu istog cjepiva 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze.

Ako je dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, Comirnaty JN.1 iz bočice sa **smeđim poklopcem** primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od **0,2 ml**. Ako je osoba prethodno cijepljena protiv bolesti COVID-19, treba primiti dozu cjepiva Comirnaty JN.1 najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty JN.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **smeđi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka ili bočica ima poklopac drugačije boje, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje sadržaja bočice sa smeđim poklopcem

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 2,2 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml iz bočice sa smeđim poklopcem

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti **10 doza** od **0,2 ml**.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite **0,2 ml** cjepiva Comirnaty JN.1 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

- Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati **0,2 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,2 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
bretovameran

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty JN.1
3. Kako se daje Comirnaty JN.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty JN.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty JN.1 i za što se koristi

Comirnaty JN.1 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju se daje dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty JN.1 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty JN.1

Comirnaty JN.1 ne smije se dati
- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:
- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo

nakon injekcije
- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty JN.1 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca
Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty JN.1
Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina pogledajte uputu o lijeku za druge formulacije.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty JN.1

Ako je Vaše dijete dojenče u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci, dobit će cjepivo Comirnaty JN.1 iz bočice sa **žutim poklopcem** nakon razrjeđivanja kao injekciju od **0,3 ml** u mišić bedra. Ako je Vaše

dojenče ili dijete u dobi od 1 godine ili starije, dobit će cjepivo Comirnaty JN.1 iz bočice sa **žutim poklopcem** nakon razrjeđivanja kao injekciju od **0,3 ml** u mišić bedra ili u mišić nadlaktice.

Ako Vaše dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će najviše 3 injekcije (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje). Preporučuje se da primi drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno.

Ako je Vaše dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će 1 injekciju. Ako je dijete već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty JN.1 dok ne protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako Vaše dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navrši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty JN.1.

Međusobna zamjenjivost
Za primarno cijepljenje, Vaše dijete može primiti bilo koje prethodno ili sadašnje cjepivo Comirnaty. Dijete ne smije primiti više od ukupnog broja doza potrebnog za primarno cijepljenje. Primarno cijepljenje djeteta provodi se samo jedanput.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty JN.1, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty JN.1 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- razdražljivost (u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- bol/osjetljivost, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- omamljenost (u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 2 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do 11 godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 2 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža („često“ u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- smanjeni apetit („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- omaglica

- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty JN.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty JN.1 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se bretovameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sa **žutim poklopcem** sadrži **3 doze od 0,3 ml** s 3 mikrograma bretovamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty JN.1 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici s **3 doze**, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i **žutim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Ako dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, za primarno cijepljenje Comirnaty JN.1 iz bočice sa **žutim poklopcem** primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja i u najviše 3 doze (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje); da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno, primijenite drugu dozu istog cjepiva 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze.

Ako je dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, Comirnaty JN.1 iz bočice sa **žutim poklopcem** primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od **0,3 ml**. Ako je osoba prethodno cijepljena protiv bolesti COVID-19, treba primiti dozu cjepiva Comirnaty JN.1 najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty JN.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **žuti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty JN.1 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka ili bočica ima poklopac drugačije boje, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje sadržaja bočice sa žutim poklopcem
- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,1 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,1 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,3 ml iz bočice sa žutim poklopcem
- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 1,58 ml od kojih se mogu dobiti **3 doze** od **0,3 ml**.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.

- Izvucite **0,3 ml** cjepiva Comirnaty JN.1 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Za izvlačenje 3 doze iz jedne bočice mogu se upotrijebiti **standardne štrcaljke i/ili igle.**
- Jedna doza mora sadržavati **0,3 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,3 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
mRNA koja kodira KP.2

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty KP.2 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty KP.2
3. Kako se daje Comirnaty KP.2
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty KP.2
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty KP.2 i za što se koristi

Comirnaty KP.2 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty KP.2 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 ne smije se dati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:
- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se

cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty KP.2 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty KP.2 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty KP.2. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca
Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty KP.2
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Comirnaty KP.2 može se primijeniti u isto vrijeme kad i cjepivo protiv gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty KP.2 može se primijeniti istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty KP.2 može se primijeniti istodobno s cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty KP.2 može se primijeniti istodobno s visokom dozom cjepiva protiv gripe i cjepivom protiv RSV-a.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty KP.2 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće

ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty KP.2 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty KP.2 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty KP.2 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Cominaty KP.2 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty KP.2.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty KP.2, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty KP.2 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit

- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty KP.2

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8°C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum isteka roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty KP.2 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se mRNA koja kodira KP.2.
  - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 30 mikrograma mRNA koja kodira KP.2 po dozi.
  - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 30 mikrograma mRNA koja kodira KP.2 po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty KP.2 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:
- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica
Veličina pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty KP.2 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty KP.2 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty KP.2 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (12 godina i stariji)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
  - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
  - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
  - Jednodozne bočice

- Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
- Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.

- Višedozne bočice
  - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
  - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
  - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty KP.2.
  - Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
  - Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
  - Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
  - Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki (staklenoj)
Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
mRNA koja kodira KP.2

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty KP.2 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty KP.2
3. Kako se daje Comirnaty KP.2
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty KP.2
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty KP.2 i za što se koristi

Comirnaty KP.2 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty KP.2 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 ne smije se dati
- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:
- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se

cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty KP.2 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty KP.2 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty KP.2. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca
Comirnaty KP.2 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty KP.2
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Comirnaty KP.2 može se primijeniti u isto vrijeme kad i cjepivo protiv gripe.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty KP.2 može se primijeniti istodobno s konjugiranim pneumokoknim cjepivom.

U osoba u dobi od 18 godina i starijih, cjepivo Comirnaty KP.2 može se primijeniti istodobno s cjepivom protiv respiratornog sincicijskog virusa (RSV).

U osoba u dobi od 65 godina i starijih, cjepivo Comirnaty KP.2 može se primijeniti istodobno s visokom dozom cjepiva protiv gripe i cjepivom protiv RSV-a.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty KP.2 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće

ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty KP.2 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty KP.2 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty KP.2 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Cominaty KP.2 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty KP.2.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty KP.2, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty KP.2 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u imunokompromitiranih osoba u dobi od 12 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit

- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty KP.2

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“.

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZAVATI.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje i čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo u hladnjaku).

Prije upotrebe, napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C i njima se smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty KP.2 sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se mRNA koja kodira KP.2.
  - Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 30 mikrograma mRNA koja kodira KP.2 po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty KP.2 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u napunjenoj štrcaljki (štrcaljka od stakla tipa I) s čepom klipa (sintetska bromobutilna guma) i kapicom za vrh (sintetska bromobutilna guma), bez igle.

Veličina pakiranja: 10 napunjenih štrcaljki

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty KP.2 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.
Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty KP.2 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty KP.2 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

Upute za napunjene štrcaljke

Staklene napunjene štrcaljke

- Prije primjene, staklene napunjene štrcaljke mogu se čuvati do 12 sati na temperaturama od 8 °C do 30 °C i njima se može rukovati pri sobnoj svjetlosti.
- Uklonite kapicu s vrha, polako je zakrećući u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte tresti. Spojite odgovarajuću iglu za intramuskularnu injekciju na štrcaljku i primijenite sav sadržaj.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
Djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
mRNA koja kodira KP.2

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu u djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke za dijete.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty KP.2 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty KP.2
3. Kako se daje Comirnaty KP.2
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty KP.2
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty KP.2 i za što se koristi

Comirnaty KP.2 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty KP.2 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 ne smije se dati
- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:
- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo nakon injekcije

- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše se dijete može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty KP.2 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty KP.2 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty KP.2. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca
Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 5 godina.

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty KP.2
Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Ako je Vaše dijete trudno, obavijestite o tome djetetovog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty KP.2 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenima prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenčad. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenčad nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty KP.2 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty KP.2 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty KP.2 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 daje se djetetu kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Vaše će dijete primiti 1 injekciju bez obzira na to je li već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19.

Ako je Vaše dijete već cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Cominaty KP.2 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje doze koju je primilo.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty KP.2.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty KP.2, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty KP.2 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 5 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 5 do 11 godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 5 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu

prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty KP.2

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8°C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum isteka roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty KP.2 sadrži
- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se mRNA koja kodira KP.2.
  - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 10 mikrograma mRNA koja kodira KP.2 po dozi.
  - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 10 mikrograma mRNA koja kodira KP.2 po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty KP.2 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:
- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica
Veličina pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Comirnaty KP.2 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty KP.2 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty KP.2 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **plavi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty KP.2 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
  - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
  - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
  - Jednodozne bočice
    - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
    - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
  - Višedozne bočice
    - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
    - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
    - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty KP.2 za djecu u dobi od 5 do 11 godina.
    - Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
    - Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.

- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
mRNA koja kodira KP.2

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty KP.2 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty KP.2
3. Kako se daje Comirnaty KP.2
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty KP.2
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty KP.2 i za što se koristi

Comirnaty KP.2 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju se daje dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty KP.2 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty KP.2

Comirnaty KP.2 ne smije se dati
- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:
- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo

nakon injekcije
- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty KP.2 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty KP.2 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty KP.2. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca
Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty KP.2
Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje
Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina pogledajte uputu o lijeku za druge formulacije.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty KP.2

Ako je Vaše dijete dojenče u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci, dobit će cjepivo Comirnaty KP.2 iz bočice sa **žutim poklopcem** nakon razrjeđivanja kao injekciju od **0,3 ml** u mišić bedra. Ako je Vaše

dojenče ili dijete u dobi od 1 godine ili starije, dobit će cjepivo Comirnaty KP.2 iz bočice sa **žutim poklopcem** nakon razrjeđivanja kao injekciju od **0,3 ml** u mišić bedra ili u mišić nadlaktice.

Ako Vaše dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će najviše 3 injekcije (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje). Preporučuje se da primi drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno.

Ako je Vaše dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će 1 injekciju. Ako je dijete već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty KP.2 dok ne protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako Vaše dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navrši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty KP.2.

Međusobna zamjenjivost
Za primarno cijepljenje, Vaše dijete može primiti bilo koje prethodno ili sadašnje cjepivo Comirnaty. Dijete ne smije primiti više od ukupnog broja doza potrebnog za primarno cijepljenje. Primarno cijepljenje djeteta provodi se samo jedanput.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty KP.2, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty KP.2 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
- razdražljivost (u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- bol/osjetljivost, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- omamljenost (u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba
- mučnina
- povraćanje („vrlo često“ u trudnica u dobi od 18 ili više godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 2 do 18 godina)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do 11 godina i u imunokompromitiranih osoba u dobi od 2 ili više godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža („često“ u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- smanjeni apetit („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine)
- omaglica

- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba
- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba
- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava
Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty KP.2

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute (prethodno zamrznute) bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum roka valjanosti za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty KP.2 sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se mRNA koja kodira KP.2. Nakon razrjeđivanja, bočica sa **žutim poklopcem** sadrži **3 doze od 0,3 ml** s 3 mikrograma mRNA koja kodira KP.2 po dozi.
- Drugi sastojci su:
  - ((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-fosfokolin (DSPC)
  - kolesterol
  - trometamol
  - trometamolklorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Kako Comirnaty KP.2 izgleda i sadržaj pakiranja
Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici s **3 doze**, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i **žutim plastičnim poklopcem** s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači
BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.

URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Ako dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, za primarno cijepljenje Comirnaty KP.2 iz bočice primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja i u najviše 3 doze (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje); da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno, primijenite drugu dozu istog cjepiva 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze.

Ako je dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, Comirnaty KP.2 iz bočice primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od **0,3 ml**. Ako je osoba prethodno cijepljena protiv bolesti COVID-19, treba primiti dozu cjepiva Comirnaty KP.2 najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene
Comirnaty KP.2 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **žuti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty KP.2 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine)**.**
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka ili bočica ima poklopac drugačije boje, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrzne; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje
- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,1 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,1 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati.**
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,3 ml
- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 1,58 ml od kojih se mogu dobiti **3 doze** od **0,3 ml**.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.

- Izvucite **0,3 ml** cjepiva Comirnaty KP.2 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Za izvlačenje 3 doze iz jedne bočice mogu se upotrijebiti **standardne štrcaljke i/ili igle.**
- Jedna doza mora sadržavati **0,3 ml** cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od **0,3 ml**, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.