PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pred uporabo ne redčite.

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava zdravila Comirnaty JN.1

Oblika zdravila	**Vsebnik**	**Odmerek (odmerki) na vsebnik (glejte poglavji 4.2 in 6.6)**	**Vsebina na odmerek**
Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerna viala (siva zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	En odmerek (0,3 ml) vsebuje 30 mikrogramov bretovamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).
	večodmerna viala (2,25 ml) (siva zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	
Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,3 ml	
Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerna viala (modra zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	En odmerek (0,3 ml) vsebuje 10 mikrogramov bretovamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).
	večodmerna viala (2,25 ml) (modra zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	

Bretovameran je enoverižna, informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5' koncu, izdelana z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (S (spike) protein) virusa SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje

Cepivo Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9).

Cepivo Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je bistra do nekoliko

opalescentna disperzija (pH: 6,9–7,9).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty JN.1 disperzija za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2, pri posameznikih, starih 6 mesecev in več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 12 let ali več
Cepivo Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml za posameznike, stare 12 let in več, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let)
Cepivo Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml za otroke, stare od 5 do 11 let, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19
Cepivo Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot primarna serija 2 odmerkov. Drugi odmerek je priporočljivo dati 8 tednov po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če otrok med odmerki primarne serije dopolni 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 10 mikrogramov.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, z zaključeno primarno serijo cepljenja proti COVID-19
Cepivo Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno v enkratnem odmerku.

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

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, ki so prejeli 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 µg
Dajo se lahko dodatni odmerki cepiva Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek, da se zaključi primarna serija s 3 odmerki. Drugi odmerek se lahko da 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

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

Zamenljivost
Primarna serija cepljenja s cepivom Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek lahko vključuje katero koli prejšnje ali trenutno cepivo Comirnaty, vendar ne sme preseči skupnega števila odmerkov, zahtevanih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko da samo enkrat.

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

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

Starejša populacija
Odmerka pri starejših posameznikih, starih 65 let in več, ni treba prilagajati.

Način uporabe

Cepivo Comirnaty JN.1 disperzija za injiciranje je treba dati intramuskularno (glejte poglavje 6.6). Ne redčite pred uporabo.

Prednostno mesto je deltoidna mišica nadlakti.

Cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

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

Za varnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

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

Enoodmerne viale
Enoodmerne viale cepiva Comirnaty JN.1 vsebujejo 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.
- Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva Comirnaty JN.1.
- Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Večodmerne viale
Večodmerne viale cepiva Comirnaty JN.1 vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale. Ne glede na vrsto injekcijske brizge in igle:
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Napolnjene injekcijske brizge
- Ena enoodmerna napolnjena injekcijska brizga zdravila Comirnaty JN.1 vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.
- Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Splošna priporočila

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

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

Miokarditis in perikarditis
Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis. Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.8). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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

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

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

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

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

Imunokompromitirani posamezniki
Varnost in imunogenost so ocenili pri omejenem številu imunokompromitiranih posameznikov, vključno s tistimi, ki so prejemali imunosupresive (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Učinkovitost cepiva Comirnaty JN.1 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

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

Omejitev učinkovitosti cepljenja
Kot pri vseh cepivih cepljenje s cepivom Comirnaty JN.1 morda ne ščiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepivo Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je mogoče dati sočasno s cepivom proti sezonski gripi.

Pri posameznikih, starih 18 let in več, je cepivo Comirnaty JN.1 mogoče dati sočasno s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri posameznikih, starih 18 let in več, je cepivo Comirnaty JN.1 mogoče dati sočasno z rekombinantnim proteinskim cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV) brez adjuvansa.

Pri posameznikih, starih 65 let in več, je cepivo Comirnaty JN.1 mogoče dati sočasno z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa in cepivom proti gripi velike jakosti.

Različna cepiva za injiciranje je treba dati na različna mesta injiciranja.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje z drugimi cepivi niso proučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med nosečnostjo še niso na voljo.

Na voljo so podatki o uporabi cepiva Comirnaty pri nosečih preskušankah iz kliničnih študij, ki pa jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti). Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod in poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Na podlagi razpoložljivih podatkov pri drugih različicah cepiva se cepivo Comirnaty JN.1 lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med dojenjem še niso na voljo.

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Comirnaty JN.1 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

O varnosti cepiva Comirnaty JN.1 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za predhodna cepiva Comirnaty.

Prvotno odobreno cepivo Comirnaty
Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih primarne serije z odmerki 3 µg
V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 2176 dojenčkov (1458 s predhodno odobrenim cepivom Comirnaty 3 µg in 718 s placebom), starih od 6 do 23 mesecev.

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

Otroci, stari od 2 do 4 leta – po 3 odmerkih primarne serije z odmerki 3 µg
V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 3541 otrok (2368 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 1173 otrok s placebom), starih od 2 do 4 leta.

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

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih
V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih ≥ 4 mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri preskušancih, starih 16 let ali več. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 30 %), rdečina in oteklina na mestu injiciranja (≥ 20 %), mialgija, mrzlica in driska (> 10 %).

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku
V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 2408 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5,3 do 19,4 meseca) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 28. februarja 2023 (mediani čas spremljanja 6,4 meseca).

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, po poživitvenem odmerku so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina (> 10 %).

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

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

Preskušanci, stari 16 let ali več – po 2 odmerkih
V študiji 2 je skupaj 22 026 preskušancev, starih 16 let ali več, prejelo vsaj en odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty in skupaj 22 021 preskušancev, starih 16 let ali več, je prejelo placebo (vključno s 138 oz. 145 mladostniki, starimi 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebom). Dva odmerka cepiva Comirnaty je prejelo skupno 20 519 preskušancev, starih 16 let ali več.

V času analize študije 2 s presečnim datumom za zbiranje podatkov 13. marec 2021 za s placebom nadzorovano slepo obdobje spremljanja do datumov razkritja preskušancev so skupaj 25 651 (58,2 %) preskušancev (13 031 v skupini s cepivom Comirnaty in 12 620 v skupini s placebom), starih 16 let in več, spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), starih 56 let ali več.

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku
Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 s 306 odraslimi, starimi od 18 do 55 let, ki so dokončali izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 6 mesecev (razpon od 4,8 do 8,0 mesecev) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali ≥ 6 mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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

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

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po naslednjih poživitvenih odmerkih
O varnosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 12 let in več, sklepajo iz podatkov o varnosti iz študij poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 18 let in več.

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

V podskupini preskušancev iz študije 4 (3. faza) je 305 odraslih, starih > 55 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty 5 do 12 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,7 meseca do presečnega datuma zbiranja podatkov 16. maja 2022. Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtega) odmerka cepiva Comirnaty je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po poživitvenem (tretjem) odmerku cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih > 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %), mialgija in mrzlica (> 10 %).

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

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron
Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 2 odmerkih
V 2 skupinah študije 6 (faza 2/3, skupini 1 in 2) so 604 preskušanci, stari od 6 do 23 mesecev, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 8,5 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 6 do manj kot 23 mesecev, so bili zmanjšanje apetita, dremavost in razdražljivost (> 20 %) ter občutljivost na mestu injiciranja (> 10 %).

Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po vsaj 3 odmerkih
V 3 skupinah študije 6 (faza 1) je 95 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 33), 6 µg (n = 29) ali 10 µg (n = 33) v 0., 3. in 11. tednu. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 13 mesecev po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, ki so prejeli serijo s 3 odmerki po 10 µg, so bili razdražljivost (> 60 %), dremavost (> 50 %), občutljivost na mestu injiciranja in zmanjšanje apetita (> 30 %), rdečina (> 20 %) in oteklina (> 10 %).

Otroci, stari od 2 do 4 leta – po enkratnem odmerku
V 2 skupinah študije 6 (faza 2/3, skupini 4 in 5) je 688 preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo enkratni odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta, so bili bolečina na mestu injiciranja in utrujenost (> 20 %) ter glavobol (> 10 %).

Otroci, stari od 5 do 11 let – po enkratnem odmerku
V podskupini študije 6 (podštudija E, faza 2/3) je 310 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,4 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 40 %), utrujenost, glavobol in bolečine v mišicah (> 10 %).

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

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

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku (četrtem ali poznejšem odmerku) cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 412 preskušancev, starih 12 let in več, ki so prejeli vsaj 3 odmerke odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19, prejelo poživitveni odmerek (četrti ali poznejši odmerek) cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 do 24,1 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek (četrti ali poznejši odmerek) cepiva Comirnaty XBB.1.5, so imeli mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty.

Preskušanci, stari 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 311 preskušancev, starih 12 let in več, ki so bili ob izhodišču pozitivni za SARS-CoV-2 in predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,4 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, driska, artralgija, mrzlica in oteklina na mestu injiciranja (> 10 %).

Preskušanci, stari 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron JN.1
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 216 preskušancev, starih 12 let in več, prejelo 1 odmerek

cepiva Comirnaty Omicron JN.1 in imelo mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron JN.1 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, mrzlica in oteklina na mestu injiciranja (> 10 %).

Preskušanci, stari 18 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron KP.2
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) sta 102 preskušanca, stara 18 let in več, prejela 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron KP.2 in imela mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron KP.2 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 40 %), glavobol in mialgija (> 20 %).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty in izkušenj iz obdobja trženja cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju trženja, so navedeni spodaj v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do <1/10); občasni (≥ 1/1000 do <1/100); redki (≥ 1/10 000 do <1/1000); zelo redki (< 1/10 000); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki cepiva Comirnaty iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več

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

	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja[k]
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda[g]; otekanje obraza[j]

a. Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po poživitvenem odmerku (≤ 2,8 %) kot po primarnih odmerkih cepiva (≤ 0,9 %).
b. Kategorija pogostnosti za izpuščaj je bila »pogosti« pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
c. Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
d. Kategorija pogostnosti za zmanjšan apetit je bila »zelo pogosti« pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev
e. Razdražljivost, občutljivost na mestu injiciranja in dremavost so se pojavile le pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
f. V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizi obraza poročali pri štirih preskušancih v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19. Obrazna paraliza je nastopila na 37. dan po 1. odmerku (preskušanec ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizi obraza.
g. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju trženja cepiva.
h. Velja za cepljeno roko.
i. Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
j. V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.
k. Rdečina na mestu injiciranja se je pogosteje (zelo pogosto) pojavila pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 11 let, ter imunokompromitiranih preskušancih, starih 2 leti in več.
l. Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.
m. Pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunokompromitiranih preskušancih, starih od 2 do 18 let, je bila kategorija pogostnosti za bruhanje »zelo pogosti«.

Posebne populacije

Dojenčki, rojeni nosečim preskušankam – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty
V študiji C4591015 (študija 9), ki je bila s placebom nadzorovana študija faze 2/3, so ocenili skupno 346 nosečih preskušank, ki so prejele cepivo Comirnaty (n = 173) ali placebo (n = 173). Dojenčke (n = 167 za cepivo Comirnaty oziroma n = 168 za placebo) so spremljali v obdobju do 6 mesecev. Varnostnih zadržkov, povezanih s cepljenjem mater s cepivom Comirnaty, niso ugotovili.

Imunokompromitirani preskušanci (odrasli in otroci)
V študiji C4591024 (študija 10) je skupno 124 imunokompromitiranih preskušancev, starih 2 leti in več, prejelo cepivo Comirnaty (glejte poglavje 5.1).

Varnost pri sočasnem dajanju cepiv

Sočasno dajanje s cepivom proti sezonski gripi
V študiji 8 faze 3 so primerjali udeležence, stare od 18 do 64 let, ki so prejeli cepivo Comirnaty sočasno s štirivalentnim inaktiviranim cepivom proti sezonski gripi (SIIV – seasonal inactivated influenza vaccine), ki mu je čez 1 mesec sledil placebo, ter udeležence, ki so prejeli inaktivirano cepivo proti gripi s placebom, čez 1 mesec pa samo cepivo Comirnaty (n = 553 do 564 udeležencev v vsaki skupini).

Sočasno dajanje s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom
V študiji 11 faze 3 (B7471026) so primerjali udeležence, stare 65 let in več, ki so prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty sočasno z 20-valentnim konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (20vPNC – 20-valent pneumococcal conjugate) (n = 187), ter udeležence, ki so prejeli samo cepivo Comirnaty (n = 185).

Sočasno dajanje z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa ali z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa in cepivom proti gripi velike jakosti
V študiji 12 faze 1/2 (C5481001) so primerjali udeležence, stare 65 let in več, ki so sočasno prejeli cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in cepivo proti RSV v eni skupini ter cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in cepivo proti RSV skupaj s štirivalentnim cepivom proti gripi (QIV – quadrivalent influenza vaccine) velike jakosti (n = 158) ali placebom (n = 157) v drugi skupini,

ter udeležence, ki so prejeli posamezna cepiva skupaj s placebom.

Opis izbranih neželenih učinkov

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

V dveh velikih evropski farmakoepidemioloških študijah so ocenili čezmerno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 0,265 (95-% IZ: 0,255–0,275) dodatnih primerov miokarditisa pri 12–29 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je v 28 dneh po drugem odmerku prišlo do 0,56 (95-% IZ: 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih in v okviru izkušenj iz obdobja trženja so poročali o dajanju večjih odmerkov cepiva Comirnaty od priporočenih. Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju, podobni znanemu profilu neželenih učinkov cepiva Comirnaty.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01
Mehanizem delovanja

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

Učinkovitost

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron
Imunogenost pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi podskupine iz študije 6 so 367 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg, primerjali z 234 preskušanci, starimi od 6 do

23 mesecev, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 64,6 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty 10 µg, in 64,5 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty 3 µg.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva pri preskušancih, ki so prejeli dva 10-µg odmerka, ter preskušancih, ki so prejeli tri 3-µg odmerke. Merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za stopnje seroodziva (preglednica 3).

Preglednica 3. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – podštudija A študije 6, faza 2/3, preskušanci v skupini 1 (1 mesec po 2. odmerku) v primerjavi s preskušanci v skupini 3 (1 mesec po 3. odmerku) – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Skupina 1 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Skupina 3 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Podštudija A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/3 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	367	8831,8 (7785,3; 10 018,9)	234	6026,8 (5192,4; 6995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

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

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).

b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.

c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.

d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših kvadratov za test (skupina 1 – skupina 3) in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi logaritemsko preoblikovanimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkami.

e. Neinferiornost na podlagi GMR je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ > 0,67 in točkovna ocena GMR ≥ 0,8.

f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.

g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.

h. Natančen 2-stranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

i. Prilagojena razlika v deležih na podlagi metode Miettinen in Nurminen s stratifikacijo glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana), izražena v odstotku (skupina 1 – skupina 3). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v

2 primerjalnih skupinah vseh preskušancev.

j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in izražen v odstotku.

k. Neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pri predhodno necepljenih posameznikih

V analizi študije 6 (faza 1) je 57 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, prejelo serijo s 3 odmerki cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 20), 6 µg (n = 19) ali 10 µg (n = 18), danimi v 0., 3. in 11. tednu. Podatke o imunogenosti po začetni seriji s 3 odmerki iz teh skupin so opisno primerjali za referenčni sev in sev omikron BA.4/BA.5 v primerjavi s primerjalno skupino iz preteklosti, v kateri so preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 leta, prejeli 3 odmerke enovalentnega cepiva Comirnaty Original 3 µg po podobnem razporedu.

Pri preskušancih v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, so bili opaženi titri GMT proti sevu omikron BA.4/BA.5 in referenčnemu sevu pri odmerkih 3 µg, 6 µg in 10 µg 1 mesec po 2. odmerku in 1 mesec po 3. odmerku na splošno podobni. Pri preskušancih so opazili visoke stopnje seroodziva (≥ 92,9 % pri sevu omikron BA.4/BA.5 oziroma referenčnih sevih) tako v skupini z odmerkom 3 µg, 6 µg kot 10 µg. Stopnje seroodziva so se zviševale z velikostjo odmerka, tako da so najvišje stopnje opazili v skupinah z odmerkoma 6 µg in 10 µg.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 pri predhodno necepljenih posameznikih

V analizi podskupine iz študije 6 so 470 preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, primerjali z 234 preskušanci, starimi od 6 do 23 mesecev, brez dokazov o okužbi z virusom SARS-CoV-2, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 93,4 % preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty, in 64,5 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek, ter preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev, brez dokazov o okužbi z virusom SARS-CoV-2, ki so prejeli tri 3-µg odmerke. Merilo imunske premostitve je bilo izpolnjeno za GMR, statistično merilo za stopnjo seroodziva (SRR – seroresponse rate) pa za malenkost ni bilo doseženo. Spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih preskušancev s seroodzivom je < -10 % (-11,92) (preglednica 4).

Preglednica 4. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – podštudija A študije 6, faza 2/3, preskušanci v skupini 4 (1 mesec po 1. odmerku) v primerjavi s preskušanci v skupini 3 (1 mesec po 3. odmerku) – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Skupina 4 v podštudiji A študije 6, starost od 2 do 4 leta, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Skupina 3 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Podštudija A študije 6, starost od 2 do 4 leta, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/starost od 6 mesecev do 2 leti, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	470	6620,0 (5802,8; 7552,3)	53	5895,4 (4671,2; 7440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

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

Opomba: Brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2 do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih v skupini 3 je pomenilo, da so bili preskušanci negativni za N-vežoča protitelesa (serum) ob obisku za 1. odmerek in 1 mesec po obisku za 3. odmerek, imeli negativen izvid NAAT (nosni bris) ob obisku za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek ter ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred odvzemom vzorca krvi 1 mesec po 3. odmerku in v anamnezi niso imeli COVID-19.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (skupina 4: od 2 do 4 leta – skupina 3: od 6 do 23 mesecev) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
e. Neinferiornost na podlagi GMR je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ > 0,67 in točkovna ocena ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (skupina 4: od 2 do 4 leta – skupina 3: od 6 do 23 mesecev).
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izražen v odstotku.
k. Neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 5 do 11 let – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V analizi podskupine iz študije 6 so 302 preskušanca, stara od 5 do 11 let, ki predhodno še nista bila cepljena s cepivom proti COVID-19 in sta prejela enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty XBB.1.5, primerjali s preskušanci, starimi od 12 do 82 let, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 30-µg odmerek cepiva Comirnaty XBB.1.5 v podskupini podštudije A študije 13. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 98,9 % preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso bili cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty, ter 99,3 % preskušancev, starih od 12 do 82 let, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 30-µg odmerek cepiva Comirnaty.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva (opredeljene kot doseganje vsaj ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča) pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso bili cepljeni, in preskušancih, starih 12 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19. Merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za stopnje seroodziva (preglednica 5).

Preglednica 5. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – preskušanci v podštudiji E študije 6 v primerjavi s preskušanci v podštudiji A študije 13 1 mesec po cepljenju v študiji – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Podštudija E študije 6, starost od 5 do 11 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Podštudija A študije 13, starost ≥ 12 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**		**Podštudija E študije 6, starost od 5 do 11 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/podštudija A študije 13, starost ≥ 12 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	285	5930,5 (5283,8; 6656,4)	302	4006,4 (3438,3; 4668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Okrajšave: GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).
Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in ustrezni 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših

kvadratov za test (študija 6, starost od 5 do 11 let – študija 13, starost 12 let ali več) in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi logaritemsko preoblikovanimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkami.

e. Imunska premostitev je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Prilagojena razlika v deležih na podlagi metode Miettinen in Nurminen s stratifikacijo glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana), izražena v odstotku (študija 6, starost od 5 do 11 let – študija 13, starost 12 let ali več). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in izražen v odstotku.
k. Imunska premostitev je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za prilagojeno razliko v odstotku preskušancev s seroodzivom večja od -10,0 %.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) s cepivoma Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

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

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

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 6.

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

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

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of

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

a. Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkama.
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

Imunogenost pri predhodno necepljenih preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5

V analizi podskupine iz študije 13 so 302 predhodno necepljena preskušanca, stara 12 let in več, ki sta bila ob izhodišču pozitivna za SARS-CoV-2 in sta prejela 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, primerjali s preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Mediana starost predhodno necepljene populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, je bila 36,0 leta, populacijo pa je sestavljalo 62,6 % belcev in 50,7 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla. Mediana starost predhodno cepljene populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost (n = 296), je bila 55 let, populacijo pa je sestavljalo 79,4 % belcev in 18,6 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla.

Nevtralizirajoči titri proti različici omikron XBB.1.5 so se zviševali od izhodišča do 1 meseca po cepljenju v študiji in so bili višji pri preskušancih, ki so prejeli enkratni odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, kot pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Dokazana je bila neinferiornost za razmerje geometrijskih sredin (GMR) nevtralizirajočih titrov proti različici omikron XBB.1.5 in razliko v serološkem odzivu na sev XBB.1.5 pri predhodno necepljenih preskušancih v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 (preglednica 7).

Preglednica 7. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – predhodno necepljeni preskušanci in podskupina predhodno cepljenih preskušancev iz študije 13 – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Skupina cepiva (kot dodeljeno)				Primerjava skupin	
		Predhodno necepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg		Predhodno cepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg		Predhodno necepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg/ predhodno cepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	1 mesec	299	4373,4 (3757,1; 5090,9)	296	2915,7 (2462,4; 3452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Časovna točka vzorčenja[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95-% IZ[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95-% IZ[i])**	**Razlika %[j]**	**(95-% IZ[k])**
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	1 mesec	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in ustrezni 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših kvadratov in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi rezultati testa (log-lestvica), starostjo in skupino cepiva kot sospremenljivkami.
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
f. Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
g. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
h. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
i. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
j. Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
k. 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in starostno skupino (< mediana, ≥ mediana). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov in mediana starosti sta bili izračunani na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
l. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron JN.1

V analizi podskupine iz študije 13 so 212 preskušancev, starih 12 let in več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1, primerjali z 200 preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty Omicron JN.1, je bila 54,5 leta, populacijo pa je sestavljalo 69,3 % belcev in 23,1 % preskušancev

hispanskega/latinoameriškega porekla, 87,3 % jih je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 in 89,2 % jih je predhodno že prejelo cepivo proti COVID-19.

Nevtralizirajoči titri in serološki odziv proti različici omikron JN.1 oziroma omikron XBB.1.5 pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron JN.1 ali cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5, so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8. Geometrijski srednji titri in odstotek preskušancev s seroodzivom – Comirnaty JN.1 ali Comirnaty XBB.1.5 – preskušanci, stari 12 let in več – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[d]	Pred cepljenjem	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 mesec	212	2203,3 (1855,7; 2616,0)	199	1133,8 (950,7; 1352,2)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	Pred cepljenjem	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 mesec	212	2364,4 (1917,4; 2915,6)	200	2848,1 (2341,9; 3463,8)
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[d]	1 mesec	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	1 mesec	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica JN.1 seva omikron).
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
g. n = število preskušancev s seroloških odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron KP.2

V analizi podskupine iz študije 13 so 100 preskušancev, starih 18 let in več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron KP.2, primerjali s 194 preskušanci, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty Omicron KP.2, je bila 55,0 leta, populacijo pa je sestavljalo 75,0 % belcev in 15,0 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla, 91,0 % jih je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 in 90,0 % jih je predhodno že prejelo cepivo proti COVID-19.

Nevtralizirajoči titri in serološki odziv proti različici omikron KP.2 oziroma omikron JN.1 pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron KP.2 ali cepivo Comirnaty Omicron JN.1, so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9. Geometrijski srednji titri in odstotek preskušancev s seroodzivom – Comirnaty KP.2 ali Comirnaty JN.1 – preskušanci, stari 18 let in več – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Comirnaty Omicron KP.2 30 µg		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	Pred cepljenjem	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 mesec	100	2256,5 (1660,2; 3067,0)	194	873,3 (706,1; 1080,2)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	Pred cepljenjem	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 mesec	100	4319,5 (3280,7; 5687,2)	194	2088,6 (1743,9; 2501,5)
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	1 mesec	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	1 mesec	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica KP.2 seva omikron).
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica JN.1 seva omikron).
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
g. n = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

Prvotno odobreno cepivo Comirnaty

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

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

V 2./3. fazi študije 2 je bilo na podlagi podatkov, zbranih do 14. novembra 2020, enakomerno randomiziranih približno 44 000 preskušancev, ki so prejeli 2 odmerka prvotno odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19 ali placeba. Analize učinkovitosti so vključevale preskušance, ki so prejeli drugi odmerek cepiva v 19 do 42 dneh po prvem cepljenju. Večina (93,1 %) prejemnikov cepiva je drugi odmerek dobila od 19 do 23 dni po 1. odmerku. Načrtovano je do 24-mesečno spremljanje preskušancev po 2. odmerku za oceno varnosti in učinkovitosti proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci upoštevati, da je moralo pred cepljenjem proti gripi ali po njem miniti najmanj 14 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19. V klinični študiji so morali

preskušanci do zaključka študije upoštevati, da je moralo pred prejemom izdelkov iz krvi/plazme ali imunoglobulinov ali po tem miniti vsaj 60 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19.

Populacija za analizo primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je vključevala 36 621 preskušancev, starih 12 let ali več (18 242 v skupini, cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19, in 18 379 v skupini s placebom), ki niso imeli dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 znotraj 7 dni po prejemu 2. odmerka cepiva. Poleg tega je bilo 134 preskušancev starih od 16 do 17 let (66 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 68 v skupini, ki je prejela placebo), 1616 preskušancev pa je bilo starih 75 ali več (804 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 812 v skupini, ki je prejela placebo).

V času primarne analize učinkovitosti so preskušance spremljali glede simptomatskega COVID-19 skupaj 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebom.

Pomembnih kliničnih razlik v celokupni učinkovitosti cepiva pri preskušancih s tveganjem za hudo obliko COVID-19, vključno s tistimi z 1 ali več sočasnimi boleznimi, ki povečujejo tveganje za hudo obliko COVID-19 (npr. astma, indeks telesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m^2, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 10.

Preglednica 10. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokazov okužbe pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan)

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNK cepivo proti COVID-19 N[a] = 18 198 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[e]**
Vsi preskušanci	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 do 64 let	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 let in starejši	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 let in starejši	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

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

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

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

Posodobljeni podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 11.

Preglednica 11. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan) med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

Podskupina	mRNK cepivo proti COVID-19 N[a] = 20 998 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[e]
Vsi preskušanci[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 do 64 let	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 let in starejši	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 let in starejši	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Preskušanci, ki niso imeli dokazov predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.
a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove

metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

f. Vključeni potrjeni primeri pri preskušancih, starih od 12 do 15 let: 0 v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19; 16 v skupini, ki je prejemala placebo.

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

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

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

Učinkovitost cepiva proti hudi obliki COVID-19 je od 13. marca 2021 predstavljena samo za preskušance s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje (preglednica 12), saj je bilo število primerov COVID-19 pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2 enako kot pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje tako v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 kot pri placebu.

Preglednica 12. Učinkovitost cepiva – prvi pojav hude oblike COVID-19 pri preskušancih s predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 ali brez nje na podlagi podatkov Agencije za hrano in zdravila (FDA - Food and Drug Administration)* po 1. odmerku ali od 7. dne po 2. odmerku med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

	mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1[a] čas spremljanja (n2[b])	**Placebo primeri n1[a] čas spremljanja (n2[b])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[c]**
Po 1. odmerku[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

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

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

c. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.
d. Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi 1. odmerka za vso razpoložljivo populacijo učinkovitosti (modificirana populacija z namenom zdravljenja), ki je vključevala vse randomizirane preskušance, ki so prejeli vsaj 1 odmerek študijske intervencije.
e. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 1. odmerka do konca obdobja spremljanja.
f. Učinkovitost, ocenjena na podlagi populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan), ki je vključevala vse primerne randomizirane preskušance, ki so prejeli vse odmerke študijske intervencije na podlagi randomizacije v vnaprej določenem oknu, in po presoji zdravnika nimajo drugih pomembnih odstopanj v protokolu.
g. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

Učinkovitost in imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let – po 2 odmerkih
V začetni analizi študije 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (kar predstavlja mediano trajanje spremljanja > 2 meseca po 2. odmerku) brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1005 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 978 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 16 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 75,3; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 78,1; 100,0).

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

V posodobljeni analizi učinkovitosti v študiji 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 87,5; 100,0).

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

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

Učinkovitost in imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih
Študija 3 je študija 1./2./3. faze, sestavljena iz odprtega dela za ugotavljanje odmerka cepiva (1. faza) in multicentričnega, večnacionalnega, randomiziranega, s fiziološko raztopino kot placebom nadzorovanega, za opazovalca slepega dela za oceno učinkovitosti (2./3. faza), v katero so bili vključeni preskušanci, stari od 5 do 11 let. Večina (94,4 %) randomiziranih prejemnikov cepiva je 19 do 23 dni po 1. odmerku prejela 2. odmerek.

Prvotni opisni rezultati učinkovitosti cepiva pri otrocih, starih od 5 do 11 let brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2, so predstavljeni v preglednici 13. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 niso opazili nobenega primera COVID-19 niti v skupini s cepivom niti v

skupini, ki je prejemala placebo.

Preglednica 13. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku: brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 2. odmerku – 2./3. faza – otroci, stari od 5 do 11 let v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2*			
	mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek Na = 1305 Primeri n1b Čas spremljanjac (n2d)	**Placebo Na = 663 Primeri n1b Čas spremljanjac (n2d)**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)**
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

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

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

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

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

GMR za NT50 SARS-CoV-2 1 mesec po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) v primerjavi s tistim pri mladih odraslih, starih od 16 do 25 let, je bil 1,04 (2-stranski 95-% IZ: 0,93; 1,18). Med preskušanci brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do 1 meseca po 2. odmerku je imelo 99,2 % otrok, starih od 5 do 11 let, in 99,2 % preskušancev, starih od 16 do 25 let,

seroodziv 1 mesec po 2. odmerku. Razlika v deležih preskušancev, ki so imeli seroodziv, med obema starostnima skupinama (otroci – mlajši odrasli), je bila 0,0 % (2-stranski 95-% IZ: -2,0 %, 2,2 %). Te informacije so predstavljene v preglednici 14.

Preglednica 14. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – preskušanci brez dokazov o okužbi do 1 mesec po 2. odmerku – podskupina za imunsko premostitev – 2./3. faza – populacija z možnostjo ovrednotenja imunogenosti

		mRNK cepivo proti COVID-19			
		10 µg/odmerek 5 do 11 let N[a] = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N[a] = 253	5 do 11 let/ 16 do 25 let	
	Časovna točka[b]	GMT[c] (95 % IZ[c])	GMT[c] (95 % IZ[c])	GMR[d] (95 % IZ[d])	Izpolnjen cilj imunske premostitve[e] (D/N)
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra[f] (GMT[c])	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka[b]	n[g] (%) (95-% IZ[h])	n[g] (%) (95-% IZ[h])	Razlika %[i] (95-% IZ[j])	Izpolnjen cilj imunske premostitve[k] (D/N)
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer[f]	1 mesec po 2. odmerku	262 (99,2) (973; 99,9)	251 (99,2) (972; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

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

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

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

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

k. Imunska premostitev, ki temelji na stopnji seroodziva, je dosežena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v seroodzivu večja od -10,0 %.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več – po poživitvenem odmerku
Vmesna analiza učinkovitosti študije 4, s placebom nadzorovane študije poživitvenega odmerka, izvedene pri približno 10 000 preskušancih, starih 16 let in več, ki so bili prej vključeni v študijo 2, je ovrednotila potrjene primere COVID-19, ki so se pojavili od najmanj 7 dni po poživitvenem cepljenju do presečnega datuma zbiranja podatkov 5. oktober 2021, kar predstavlja mediano 2,5 meseca spremljanja po poživitvenem odmerku. Poživitveni odmerek je bil uporabljen 5 do 13 mesecev (mediana 11 mesecev) po drugem odmerku. Ocenjena je bila učinkovitost poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty po primarni seriji glede na skupino s placebom, ki je prejela samo primarno serijo odmerkov.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več, brez predhodnega dokaza okužbe s SARS-CoV-2, je predstavljena v preglednici 15. Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih s predhodnimi dokazi okužbe s SARS-CoV-2 ali brez njih je bila 94,6 % (95-% interval zaupanja 88,5 % do 97,9 %), kar je podobno kot pri preskušancih brez dokazov o predhodni okužbi. Primarni primeri COVID-19, opaženi po 7 dneh po poživitvenem cepljenju, so bili 7 primarnih primerov v skupini, ki je dobila cepivo Comirnaty, in 124 primarnih primerov v skupini, ki je dobila placebo.

Preglednica 15. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem cepljenju – preskušanci, stari 16 let in več, brez dokazov okužbe – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N[a] = 4695 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4671 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Relativna učinkovitost cepiva[e] % (95-% IZ[f])**
Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po poživitvenem odmerku	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Relativna učinkovitost cepiva v skupini, ki je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (brez poživitvenega odmerka).
f. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za relativno učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper-Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj od. 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku
Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti.

Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnemu sevu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 16.

Preglednica 16. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost

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

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

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

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

Rezultati učinkovitosti cepiva po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 4 leta, so predstavljeni v preglednici 17.

Preglednica 17. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku – slepo obdobje spremljanja – preskušanci brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 3. odmerku – 2./3. faza – 6 mesecev do 4 leta starosti v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (po 3 odmerkih)

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

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 3. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson za UC je izpeljan na podlagi metode Clopper in Pearson, prilagojen za čas spremljanja.

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

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

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

50-% titre nevtralizirajočih protiteles (NT50) za SARS-CoV-2 so primerjali med podskupino imunogenosti preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 leta iz študije 3, 2./3. faze, 1 mesec po primarni seriji s 3 odmerki, in naključno izbrano podskupino preskušancev iz študije 2, 2./3. faze, starih od 16 do 25 let, 1 mesec po osnovni seriji z 2 odmerkoma, z uporabo mikronevtralizacijskega testa proti referenčnemu sevu (USA_WA1/2020).

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

zvišanja NT50 SARS-CoV-2 glede na stanje pred 1. odmerkom) v populaciji preskušancev brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost, do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 leta, ter do 1 meseca po 2. odmerku pri preskušancih, starih od 16 do 25 let. Predhodno določena merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za razliko v seroodzivu za obe starostni skupini (preglednica 18).

Preglednica 18. GMT (NT50) SARS-CoV-2 in odstotna razlika preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju – podskupina za imunsko premostitev - preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 leta (študija 3), 1 mesec po 3. odmerku in preskušanci, stari od 16 do 25 let (študija 2), 1 mesec po 2. odmerku – brez dokazov o okužbi s SARS CoV-2 – populacija imunogenosti, ki jo je mogoče oceniti

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

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

Opomba: Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov [(do 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu vzorca krvi)] predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. odmerku, 3. odmerku (študija 3) in 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3), virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek (študija 3), in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1 meseca po 2. odmerku (študija 2) ali do 1 meseca po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu krvi)] in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseženo ≥ 4-kratno povečanje od izhodišča (pred 1. odmerkom). Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

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

odmerku/časovni točki vzorčenja za GMT ter število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specificirano analizo tako pri izhodišču kot pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za stopnje seroloških odziva.
b. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
d. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi GMR, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
e. NT50 za SARS-CoV-2 je bil določen s testom virusne mikronevtralizacije SARS-CoV-2 mNeonGreen. Test uporablja fluorescenčni reporterski virus, pridobljen iz seva USA_WA1/2020, nevtralizacija virusa pa se odčita na monoslojih celic Vero. Vzorec NT50 je opredeljen kot recipročna razredčitev seruma, pri kateri se nevtralizira 50 % virusa.
f. n = število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja.
g. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
h. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let).
i. 2-stranski IZ, ki temelji na metodi Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izraženo v odstotkih.
j. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi stopnje seroodziva, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razliko deležev večja od -10,0 %, pod pogojem, da so bila izpolnjena merila za imunsko premostitev na podlagi GMR.

Imunogenost poživitvenega odmerka po primarnem cepljenju z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19
O učinkovitosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty (30 µg) pri posameznikih, ki so zaključili primarno cepljenje z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 (heterologni poživitveni odmerek), se sklepa iz podatkov o imunogenosti neodvisnega odprtega kliničnega preskušanja Nacionalnega inštituta za zdravje (NIH – National Institutes of Health) faze 1/2 (NCT04889209), ki so ga izvedli v ZDA. V tej študiji so odrasli (stari od 19 do 80 let), ki so zaključili primarno cepljenje s serijo 2 odmerkov cepiva družbe Moderna 100 µg (N = 51, povprečna starost 54 ± 17), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost 48 ± 14) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 µg (N = 50, povprečna starost 50 ± 18) vsaj 12 tednov pred vključitvijo, ki v anamnezi niso imeli poročila o okužbi s SARS-CoV-2, prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty (30 µg). Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje GMR nevtralizacijskih titrov po primarnih odmerkih cepiv družb Janssen, Moderna in cepiva Comirnaty.

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

<u>Imunogenost pri nosečih preskušankah in dojenčkih, rojenih nosečim preskušankam – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty</u>
Študija 9 je bila multinacionalna, s placebom nadzorovana, za opazovalca slepa študija faze 2/3, v katero so vključili noseče preskušanke, stare 18 let in več, ki so prejele 2 odmerka cepiva Comirnaty (n = 173) ali placeba (n = 173). Noseče preskušanke so 1. odmerek cepiva Comirnaty prejele med 24. in 34. tednom nosečnosti, drugi odmerek pa jih je večina (90,2 %) prejela od 19 do 23 dni po 1. odmerku.

Izvedena je bila opisna analiza imunogenosti pri nosečih preskušankah, ki so prejele cepivo Comirnaty v študiji 9, v primerjavi s primerjalno podskupino preskušank, ki niso bile noseče, iz študije 2, s katero so ocenili razmerje nevtralizirajočih GMT (GMR) 1 mesec po 2. odmerku. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty, v skupini nosečih preskušank v študiji 9 (n = 111) in preskušank, ki niso bile noseče, v študiji 2 (n = 114) je bila 30 let

(razpon od 18 do 44 let), ob izhodišču pa jih je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 37,8 % oziroma 3,5 %.

Med preskušankami brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do1 meseca po 2. odmerku je bila geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra 1 mesec po 2. odmerku pri nosečih preskušankah (študija 9) manjša kot pri preskušankah, ki niso bile noseče (študija 2) (razmerje GMT [GMR] je bilo 0,67 (95-% IZ: 0,50; 0,90)).

Med preskušankami z ali brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do1 meseca po 2. odmerku je bil glede na model prilagojeni GMT 1 mesec po 2. odmerku pri nosečih preskušankah podoben kot pri preskušankah, ki niso bile noseče (glede na model prilagojeno razmerje GMT [GMR] je bilo 0,95) (95-% IZ: 0,69; 1,30). Glede na model prilagojeni GMT in GMR so izračunali na podlagi regresijskega modela s prilagoditvijo za starost in izhodiščne nevtralizirajoče titre.

Imunogenost pri imunokompromitiranih preskušancih (odraslih in otrocih)
Študija 10 je odprta študija faze 2b (n = 124), v katero so vključili imunokompromitirane preskušance, stare od 2 do < 18 let, ki prejemajo zdravljenje z imunomodulatorji ali so jim presadili čvrsti organ (v predhodnih 3 mesecih) in prejemajo imunosupresive ali so jim najmanj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo presadili kostni mozeg ali matične celice, in imunokompromitirane preskušance, stare 18 let in več, ki se zdravijo zaradi nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC – non-small cell lung cancer) ali kronične limfocitne levkemije (KLL), so na hemodializi zaradi sekundarne do končne odpovedi ledvic ali prejemajo zdravljenje z imunomodulatorji zaradi avtoimunske vnetne bolezni. Preskušanci so prejeli 4 starosti primerne odmerke cepiva Comirnaty (3 μg, 10 μg ali 30 μg); prva 2 odmerka so prejeli v razmaku 21 dni, tretji odmerek 28 dni po drugem odmerku in nato četrti odmerek od 3 do 6 mesecev po 3. odmerku.

Analiza podatkov o imunogenosti 1 mesec po 3. odmerku (26 preskušancev, starih od 2 do < 5 let, 56 preskušancev, starih od 5 do < 12 let, 11 preskušancev, starih od 12 do < 18 let, in 4 preskušanci, stari ≥ 18 let) in 1 mesec po 4. odmerku (16 preskušancev, starih od 2 do < 5 let, 31 preskušancev, starih od 5 do < 12 let, 6 preskušancev, starih od 12 do < 18 let, in 4 preskušanci, stari ≥ 18 let) pri populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, brez dokazov o predhodni okužbi, je pokazala imunski odziv, povzročen s cepivom. Opazili so, da so bili titri GMT 1 mesec po 3. odmerku znatno višji, se dodatno zvišali 1 mesec po 4. odmerku in ostali visoki še 6 mesecev po 4. odmerku v primerjavi z ravnmi, ki so jih pred cepljenjem v študiji opazili v vseh starostnih skupinah in podskupinah glede na bolezen.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Splošna toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Toksičnost za razmnoževanje

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
holesterol
trometamol
trometamolijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viale

Rok uporabnosti in pogoji shranjevanja neodprtih zamrznjenih vial in vial, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, se razlikujejo:

- zamrznjene viale imajo natisnjen datum EXP pri temperaturi od –90 °C do –60 °C;
- viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, imajo natisnjen datum EXP pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Potrdite rok uporabnosti in pogoje shranjevanja za posamezne viale.

Zamrznjene viale
Enoodmerne in večodmerne viale
Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.
Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mesecev, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.
Znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti lahko odtaljene (predhodno zamrznjene) viale shranjujete do

10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Postopek odtaljevanja

- *Enoodmerne viale*

Cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

- *Večodmerne viale*

Cepivo v pakiranju po 10 večodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale

10 tednov shranjevanja in prevoza pri temperaturi od 2 °C do 8 °C znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti.

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

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Ravnanje pri odstopanju od zahtevane temperature pri predhodno zamrznjenih vialah med shranjevanjem v hladilniku

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

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

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku

Večodmerne viale

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku).
12 mesecev, shranjene pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

Odprte viale

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

Steklene napolnjene injekcijske brizge

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku).
12 mesecev, shranjene pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zamrznjene viale

Enoodmerne zamrznjene viale in večodmerne zamrznjene viale shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, in steklene napolnjene injekcijske brizge

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, in steklene napolnjene injekcijske brizge shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Viale in napolnjene injekcijske brizge

Cepivo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Med shranjevanjem je treba čim bolj zmanjšati izpostavljenost sobni svetlobi, neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Preglednica 19. Vrsta ovojnine in vsebina cepiva Comirnaty JN.1

Oblika zdravila	**Vsebina**	**Vsebnik**	**Odmerek (odmerki) na vsebnik (glejte poglavji 4.2 in 6.6)**	**Velikosti pakiranja**
Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/ odmerek disperzija za injiciranje	Na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.	enoodmerna viala (siva zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	10 vial
		večodmerna viala (2,25 ml) (siva zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	10 vial ali 195 vial
Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/ odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	Na voljo v enoodmerni napolnjeni injekcijski brizgi z batnim zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (sintetična bromobutilna guma) brez igle.	injekcijska brizga iz stekla tipa I	1 odmerek po 0,3 ml	10 napolnjenih injekcijskih brizg
Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/ odmerek	Na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom	enoodmerna viala (modra zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	10 vial

disperzija za injiciranje	(sintetična bromobutilna guma) in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.	večodmerna viala (2,25 ml) (modra zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	10 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty JN.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

Navodila za enoodmerne in večodmerne viale

- **Preverite**, ali ima viala:
  - **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več) ali
  - **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (otroci, stari od 6 mesecev do 11 let).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.

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

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku
- Neodprte viale shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C in z njo rokujete na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml
- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo:
  - **siva zaporka:** bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev;
  - **modra zaporka:** bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev.
- Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.

- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
  - Večodmerne viale
    - Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty JN.1.
    - Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
    - En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
    - Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
    - Na večodmerno vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Navodila za steklene napolnjene injekcijske brizge

- Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge do 12 ur shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.
- Odstranite pokrovček konice, tako da ga počasi zasučete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne stresajte. Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Preglednica 20. Številke dovoljenj za promet z zdravilom Comirnaty JN.1

Oblika zdravila	**Vsebnik**	**Številka dovoljenja za promet z zdravilom**
Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerne viale (zamrznjene)	EU/1/20/1528/028
	večodmerne viale (zamrznjene)	EU/1/20/1528/029
	večodmerne viale (predhodno shranjene	EU/1/20/1528/043

	samo v hladilniku)	
Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	steklene napolnjene injekcijske brizge	EU/1/20/1528/030
Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerne viale	EU/1/20/1528/032
	večodmerne viale	EU/1/20/1528/033

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

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

1. IME ZDRAVILA

Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava zdravila Comirnaty JN.1

Oblika zdravila	Vsebnik	Odmerki na vsebnik (glejte poglavji 4.2 in 6.6)	Vsebina na odmerek
Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje	Večodmerna viala (1,3 ml) (oranžna zaporka)	10 odmerkov po 0,2 ml po redčenju	En odmerek (0,2 ml) vsebuje 10 mikrogramov bretovamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).

Bretovameran je enoverižna, informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5' koncu, izdelana z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (S (spike) protein) virusa SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za disperzijo za injiciranje (sterilni koncentrat)

Cepivo Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty JN.1 koncentrat za disperzijo za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2, pri dojenčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do 11 let.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let)
Cepivo Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se daje intramuskularno po razredčitvi kot enkratni odmerek 0,2 ml za otroke, stare od 5 do 11 let, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19
Cepivo Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot primarna serija 2 odmerkov. Drugi odmerek je priporočljivo dati 8 tednov po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če otrok med odmerki primarne serije dopolni 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 10 mikrogramov.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, z zaključeno primarno serijo cepljenja proti COVID-19
Cepivo Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno v enkratnem odmerku.

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

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, ki so prejeli 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 µg
Dajo se lahko dodatni odmerki cepiva Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek, da se zaključi primarna serija s 3 odmerki. Drugi odmerek se lahko da 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

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

Zamenljivost
Primarna serija cepljenja s cepivom Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek lahko vključuje katero koli prejšnje ali trenutno cepivo Comirnaty, vendar ne sme preseči skupnega števila odmerkov, zahtevanih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko da samo enkrat.

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

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

Način uporabe

Cepivo Comirnaty JN.1 koncentrat za disperzijo za injiciranje je treba dati intramuskularno po redčenju (glejte poglavje 6.6).

Oranžna zaporka (10-odmerna viala)
Po redčenju vsebujejo viale cepiva Comirnaty JN.1 z **oranžno zaporko 10 odmerkov po 0,2 ml** cepiva. Za izvlek 10 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek 10 odmerkov iz ene viale. Ne glede na vrsto injekcijske brizge in igle:

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

Pri dojenčkih, starih od 6 do manj kot 12 mesecev, je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni del

stegna. Pri posameznikih, starih od 1 do 4 leta, je priporočeno mesto injiciranja anterolateralni del stegna ali deltoidna mišica. Pri posameznikih, starih 5 let in več, je prednostno mesto injiciranja deltoidna mišica nadlakti.

Cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

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

Za varnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Splošna priporočila

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

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

Miokarditis in perikarditis
Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis. Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.8). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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

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

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

Sočasne bolezni
Cepljenje je treba odložiti pri posameznikih s hudimi akutnimi vročinskimi stanji ali akutno okužbo.

Prisotnost manjše okužbe in/ali blago zvišana telesna temperatura ni razlog za zakasnitev cepljenja.

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

Imunokompromitirani posamezniki
Varnost in imunogenost so ocenili pri omejenem številu imunokompromitiranih posameznikov, vključno s tistimi, ki so prejemali imunosupresive (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Učinkovitost cepiva Comirnaty JN.1 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

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

Omejitev učinkovitosti cepljenja
Kot pri vseh cepivih cepljenje s cepivom Comirnaty JN.1 morda ne ščiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty JN.1 z drugimi cepivi niso proučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med nosečnostjo še niso na voljo.

Na voljo so podatki o uporabi cepiva Comirnaty pri nosečih preskušankah iz kliničnih študij, ki pa jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti). Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod in poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Na podlagi podatkov, ki so na voljo za druge različice, se cepivo Comirnaty JN.1 lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med dojenjem še niso na voljo.

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Comirnaty JN.1 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

O varnosti cepiva Comirnaty JN.1 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za predhodna cepiva Comirnaty.

Prvotno odobreno cepivo Comirnaty
Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih primarne serije z odmerki 3 µg
V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 2176 dojenčkov (1458 s predhodno odobrenim cepivom Comirnaty 3 µg in 718 s placebom), starih od 6 do 23 mesecev.

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

Otroci, stari od 2 do 4 let – po 3 odmerkih primarne serije z odmerki 3 µg
V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 3541 otrok (2368 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 1173 otrok s placebom), starih od 2 do 4 let.

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

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih
V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analizeštudije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih ≥ 4 mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri preskušancih, starih 16 let ali več. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 30 %), rdečina in oteklina na mestu injiciranja (≥ 20 %), mialgija, mrzlica in driska (> 10 %).

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku
V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 2408 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5,3 do 19,4 meseca) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 28. februarja 2023 (mediani čas spremljanja 6,4 meseca).

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, po poživitvenem odmerku so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina (> 10 %).

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

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

Preskušanci, stari 16 let ali več – po 2 odmerkih
V študiji 2 je skupaj 22 026 preskušancev, starih 16 let ali več, prejelo vsaj en odmerek cepiva Comirnaty 30 mikrogramov in skupaj 22 021 preskušancev, starih 16 let ali več, je prejelo placebo (vključno s 138 oz. 145 mladostniki, starimi 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebom). Dva odmerka cepiva Comirnaty je prejelo skupno 20 519 preskušancev, starih 16 let ali več.

V času analize študije 2 s presečnim datumom za zbiranje podatkov 13. marec 2021 za s placebom nadzorovano slepo obdobje spremljanja do datumov razkritja preskušancev so skupaj 25 651 (58,2 %) preskušancev (13 031 v skupini s cepivom Comirnaty in 12 620 v skupini s placebom), starih 16 let in več, spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10 540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), starih 56 let ali več.

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku
Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 s 306 odraslimi, starimi od 18 do 55 let, ki so dokončali izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 6 mesecev (razpon od 4,8 do 8,0 mesecev) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali ≥ 6 mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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

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

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

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

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

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron
Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 2 odmerkih
V 2 skupinah študije 6 (faza 2/3, skupini 1 in 2) so 604 preskušanci, stari od 6 do 23 mesecev, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 8,5 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 6 do manj kot 23 mesecev, so bili zmanjšanje apetita, dremavost in razdražljivost (> 20 %) ter občutljivost na mestu injiciranja (> 10 %).

Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po vsaj 3 odmerkih
V 3 skupinah študije 6 (faza 1) je 95 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 33), 6 µg (n = 29) ali 10 µg (n = 33) v 0., 3. in 11. tednu. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 13 mesecev po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, ki so prejeli serijo s 3 odmerki po 10 µg, so bili razdražljivost (> 60 %), dremavost (> 50 %), občutljivost na mestu injiciranja in zmanjšanje apetita (> 30 %), rdečina (> 20 %) in oteklina (> 10 %).

Otroci, stari od 2 do 4 leta – po enkratnem odmerku
V 2 skupinah študije 6 (faza 2/3, skupini 4 in 5) je 688 preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo enkratni odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta, so bili bolečina na mestu injiciranja in utrujenost (> 20 %) ter glavobol (> 10 %).

Otroci, stari od 5 do 11 let – po enkratnem odmerku
V podskupini študije 6 (podštudija E, faza 2/3) je 310 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,4 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 40 %), utrujenost, glavobol in bolečine v mišicah (> 10 %).

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

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

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku (četrtem ali poznejšem odmerku) cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 412 preskušancev, starih 12 let in več, ki so prejeli vsaj 3 odmerke odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19, prejelo poživitveni odmerek (četrti ali poznejši odmerek) cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 do 24,1 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek (četrti ali poznejši odmerek) cepiva Comirnaty XBB.1.5, so imeli mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty.

Preskušanci, stari 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 311 preskušancev, starih 12 let in več, ki so bili ob izhodišču pozitivni za SARS-CoV-2 in predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,4 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, driska, artralgija, mrzlica in oteklina na mestu injiciranja (> 10 %).

Preskušanci, stari 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron JN.1
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 216 preskušancev, starih 12 let in več, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1 in imelo mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron JN.1 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, mrzlica in oteklina na mestu injiciranja (> 10 %).

Preskušanci, stari 18 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron KP.2
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) sta 102 preskušanca, stara 18 let in več, prejela 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron KP.2 in imela mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron KP.2 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 40 %), glavobol in mialgija (> 20 %).

<u>Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty inin izkušenj iz obdobja trženja cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več</u>

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju trženja, so navedeni spodaj v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do <1/10); občasni (≥

1/1000 do <1/100); redki (≥ 1/10 000 do <1/1000); zelo redki (< 1/10 000); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki cepiva Comirnaty iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več

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

a. Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po poživitvenem odmerku (≤ 2,8 %) kot po primarnih odmerkih cepiva (≤ 0,9 %).
b. Kategorija pogostnosti za izpuščaj je bila »pogosti« pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
c. Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
d. Kategorija pogostnosti za zmanjšan apetit je bila »zelo pogosti« pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev
e. Razdražljivost, občutljivost na mestu injiciranja in dremavost so se pojavile le pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
f. V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizi obraza poročali pri štirih preskušancih v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19. Obrazna paraliza je nastopila na 37. dan po 1. odmerku (preskušanec ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizi obraza.
g. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju trženja cepiva.
h. Velja za cepljeno roko.
i. Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
j. V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.
k. Rdečina na mestu injiciranja se je pogosteje (zelo pogosto) pojavila pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 11 let, ter imunokompromitiranih preskušancih, starih 2 leti in več.

l. Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.
m. Pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunokompromitiranih preskušancih, starih od 2 do 18 let, je bila kategorija pogostnosti za bruhanje »zelo pogosti«.

Posebne populacije

Dojenčki, rojeni nosečim preskušankam – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty
V študiji C4591015 (študija 9), ki je bila s placebom nadzorovana študija faze 2/3, so ocenili skupno 346 nosečih preskušank, ki so prejele cepivo Comirnaty (n = 173) ali placebo (n = 173). Dojenčke (n = 167 za cepivo Comirnaty oziroma n = 168 za placebo) so spremljali v obdobju do 6 mesecev. Varnostnih zadržkov, povezanih s cepljenjem mater s cepivom Comirnaty, niso ugotovili.

Imunokompromitirani preskušanci (odrasli in otroci)
V študiji C4591024 (študija 10) je skupno 124 imunokompromitiranih preskušancev, starih 2 leti in več, prejelo cepivo Comirnaty (glejte poglavje 5.1).

Opis izbranih neželenih učinkov

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

V dveh velikih evropski farmakoepidemioloških študijah so ocenili čezmerno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 0,265 (95-% IZ: 0,255–0,275) dodatnih primerov miokarditisa pri 12–29 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je v 28 dneh po drugem odmerku prišlo do 0,56 (95-% IZ: 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih in v okviru izkušenj iz obdobja trženja so poročali o dajanju večjih odmerkov cepiva Comirnaty od priporočenih. Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju, podobni znanemu profilu neželenih učinkov cepiva Comirnaty.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01

Mehanizem delovanja

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

Učinkovitost

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron

Imunogenost pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi podskupine iz študije 6 so 367 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg, primerjali z 234 preskušanci, starimi od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 64,6 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty 10 µg, in 64,5 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty 3 µg.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva pri preskušancih, ki so prejeli dva 10-µg odmerka, ter preskušancih, ki so prejeli tri 3-µg odmerke. Merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za stopnje seroodziva (preglednica 3).

Preglednica 3. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – podštudija A študije 6, faza 2/3, preskušanci v skupini 1 (1 mesec po 2. odmerku) v primerjavi s preskušanci v skupini 3 (1 mesec po 3. odmerku) – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Skupina 1 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Skupina 3 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Podštudija A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/3 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	367	8831,8 (7785,3; 10 018,9)	234	6026,8 (5192,4; 6995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

Okrajšave: GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).
Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev

pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših kvadratov za test (skupina 1 – skupina 3) in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi logaritemsko preoblikovanimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkami.
e. Neinferiornost na podlagi GMR je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ > 0,67 in točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen 2-stranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Prilagojena razlika v deležih na podlagi metode Miettinen in Nurminen s stratifikacijo glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana), izražena v odstotku (skupina 1 – skupina 3). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah vseh preskušancev.
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in izražen v odstotku.
k. Neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pri predhodno necepljenih posameznikih

V analizi študije 6 (faza 1) je 57 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, prejelo serijo s 3 odmerki cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 20), 6 µg (n = 19) ali 10 µg (n = 18), danimi v 0., 3. in 11. tednu. Podatke o imunogenosti po začetni seriji s 3 odmerki iz teh skupin so opisno primerjali za referenčni sev in sev omikron BA.4/BA.5 v primerjavi s primerjalno skupino iz preteklosti, v kateri so preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 leta, prejeli 3 odmerke enovalentnega cepiva Comirnaty Original 3 µg po podobnem razporedu.

Pri preskušancih v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, so bili opaženi titri GMT proti sevu omikron BA.4/BA.5 in referenčnemu sevu pri odmerkih 3 µg, 6 µg in 10 µg 1 mesec po 2. odmerku in 1 mesec po 3. odmerku na splošno podobni. Pri preskušancih so opazili visoke stopnje seroodziva (≥ 92,9 % pri sevu omikron BA.4/BA.5 oziroma referenčnih sevih) tako v skupini z odmerkom 3 µg, 6 µg kot 10 µg. Stopnje seroodziva so se zviševale z velikostjo odmerka, tako da so najvišje stopnje opazili v skupinah z odmerkoma 6 µg in 10 µg.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 pri predhodno necepljenih posameznikih

V analizi podskupine iz študije 6 so 470 preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, primerjali z 234 preskušanci, starimi od 6 do 23 mesecev, brez dokazov o okužbi z virusom SARS-CoV-2, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 93,4 % preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty, in 64,5 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek, ter preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev, brez dokazov o okužbi z virusom SARS-CoV-2, ki so prejeli tri 3-µg odmerke. Merilo imunske premostitve je bilo izpolnjeno za GMR, statistično merilo za stopnjo seroodziva (SRR – seroresponse rate) pa za malenkost ni bilo doseženo. Spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih preskušancev s seroodzivom je < -10 % (-11,92) (preglednica 4).

Preglednica 4. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – podštudija A študije 6, faza 2/3, preskušanci v skupini 4 (1 mesec po 1. odmerku) v primerjavi s preskušanci v skupini 3 (1 mesec po 3. odmerku) – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Skupina 4 v podštudiji A študije 6, starost od 2 do 4 leta, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Skupina 3 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Podštudija A študije 6, starost od 2 do 4 leta, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/starost od 6 mesecev do 2 leti, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	470	6620,0 (5802,8; 7552,3)	53	5895,4 (4671,2; 7440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

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

Opomba: Brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2 do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih v skupini 3 je pomenilo, da so bili preskušanci negativni za N-vežoča protitelesa (serum) ob obisku za 1. odmerek in 1 mesec po obisku za 3. odmerek, imeli negativen izvid NAAT (nosni bris) ob obisku za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek ter ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred odvzemom vzorca krvi 1 mesec po 3. odmerku in v anamnezi niso imeli COVID-19.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (skupina 4: od 2 do 4 leta – skupina 3: od 6 do 23 mesecev) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
e. Neinferiornost na podlagi GMR je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ > 0,67 in točkovna ocena ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (skupina 4: od 2 do 4 leta – skupina 3: od 6 do 23 mesecev).
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izražen v odstotku.
k. Neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 5 do 11 let – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V analizi podskupine iz študije 6 so 302 preskušanca, stara od 5 do 11 let, ki predhodno še nista bila cepljena s cepivom proti COVID-19 in sta prejela enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty XBB.1.5, primerjali s preskušanci, starimi od 12 do 82 let, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 30-µg odmerek cepiva Comirnaty XBB.1.5 v podskupini podštudije A študije 13. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 98,9 % preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso bili cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty, ter 99,3 % preskušancev, starih od 12 do 82 let, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 30-µg odmerek cepiva Comirnaty.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva (opredeljene kot doseganje vsaj ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča) pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso bili cepljeni, in preskušancih, starih 12 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19. Merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za stopnje seroodziva (preglednica 5).

Preglednica 5. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – preskušanci v podštudiji E študije 6 v primerjavi s preskušanci v podštudiji A študije 13 1 mesec po cepljenju v študiji – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Podštudija E študije 6, starost od 5 do 11 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Podštudija A študije 13, starost ≥ 12 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**		**Podštudija E študije 6, starost od 5 do 11 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/podštudija A študije 13, starost ≥ 12 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	285	5930,5 (5283,8; 6656,4)	302	4006,4 (3438,3; 4668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Okrajšave: GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).
Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in ustrezni 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših

kvadratov za test (študija 6, starost od 5 do 11 let – študija 13, starost 12 let ali več) in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi logaritemsko preoblikovanimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkami.

e. Imunska premostitev je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Prilagojena razlika v deležih na podlagi metode Miettinen in Nurminen s stratifikacijo glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana), izražena v odstotku (študija 6, starost od 5 do 11 let – študija 13, starost 12 let ali več). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in izražen v odstotku.
k. Imunska premostitev je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za prilagojeno razliko v odstotku preskušancev s seroodzivom večja od -10,0 %.

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

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

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

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 6.

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

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

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of

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

a. Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkama.
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

Imunogenost pri predhodno necepljenih preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5

V analizi podskupine iz študije 13 so 302 predhodno necepljena preskušanca, stara 12 let in več, ki sta bila ob izhodišču pozitivna za SARS-CoV-2 in sta prejela 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, primerjali s preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Mediana starost predhodno necepljene populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, je bila 36,0 leta, populacijo pa je sestavljalo 62,6 % belcev in 50,7 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla. Mediana starost predhodno cepljene populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost (n = 296), je bila 55 let, populacijo pa je sestavljalo 79,4 % belcev in 18,6 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla.

Nevtralizirajoči titri proti različici omikron XBB.1.5 so se zviševali od izhodišča do 1 meseca po cepljenju v študiji in so bili višji pri preskušancih, ki so prejeli enkratni odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, kot pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Dokazana je bila neinferiornost za razmerje geometrijskih sredin (GMR) nevtralizirajočih titrov proti različici omikron XBB.1.5 in razliko v serološkem odzivu na sev XBB.1.5 pri predhodno necepljenih preskušancih v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 (preglednica 7).

Preglednica 7. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – predhodno necepljeni preskušanci in podskupina predhodno cepljenih preskušancev iz študije 13 – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Skupina cepiva (kot dodeljeno)				Primerjava skupin	
		Predhodno necepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg		Predhodno cepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg		Predhodno necepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg/ predhodno cepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	1 mesec	299	4373,4 (3757,1; 5090,9)	296	2915,7 (2462,4; 3452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Časovna točka vzorčenja[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95-% IZ[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95-% IZ[i])**	**Razlika %[j]**	**(95-% IZ[k])**
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	1 mesec	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in ustrezni 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših kvadratov in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi rezultati testa (log-lestvica), starostjo in skupino cepiva kot sospremenljivkami.
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
f. Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
g. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
h. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
i. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
j. Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
k. 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in starostno skupino (< mediana, ≥ mediana). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov in mediana starosti sta bili izračunani na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
l. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron JN.1

V analizi podskupine iz študije 13 so 212 preskušancev, starih 12 let in več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1, primerjali z 200 preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty Omicron JN.1, je bila 54,5 leta, populacijo pa je sestavljalo 69,3 % belcev in 23,1 % preskušancev

hispanskega/latinoameriškega porekla, 87,3 % jih je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 in 89,2 % jih je predhodno že prejelo cepivo proti COVID-19.

Nevtralizirajoči titri in serološki odziv proti različici omikron JN.1 oziroma omikron XBB.1.5 pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron JN.1 ali cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5, so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8. Geometrijski srednji titri in odstotek preskušancev s seroodzivom – Comirnaty JN.1 ali Comirnaty XBB.1.5 – preskušanci, stari 12 let in več – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[d]	Pred cepljenjem	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 mesec	212	2203,3 (1855,7; 2616,0)	199	1133,8 (950,7; 1352,2)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	Pred cepljenjem	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 mesec	212	2364,4 (1917,4; 2915,6)	200	2848,1 (2341,9; 3463,8)
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[d]	1 mesec	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	1 mesec	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica JN.1 seva omikron).
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
g. n = število preskušancev s seroloških odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

Imunogenost pri preskušancih, starih 18 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron KP.2

V analizi podskupine iz študije 13 so 100 preskušancev, starih 18 let in več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron KP.2, primerjali s 194 preskušanci, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty Omicron KP.2, je bila 55,0 leta, populacijo pa je sestavljalo 75,0 % belcev in 15,0 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla, 91,0 % jih je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 in 90,0 % jih je predhodno že prejelo cepivo proti COVID-19.

Nevtralizirajoči titri in serološki odziv proti različici omikron KP.2 oziroma omikron JN.1 pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron KP.2 ali cepivo Comirnaty Omicron JN.1, so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9. Geometrijski srednji titri in odstotek preskušancev s seroodzivom – Comirnaty KP.2 ali Comirnaty JN.1 – preskušanci, stari 18 let in več – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Comirnaty Omicron KP.2 30 µg		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	Pred cepljenjem	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 mesec	100	2256,5 (1660,2; 3067,0)	194	873,3 (706,1; 1080,2)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	Pred cepljenjem	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 mesec	100	4319,5 (3280,7; 5687,2)	194	2088,6 (1743,9; 2501,5)
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	1 mesec	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	1 mesec	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica KP.2 seva omikron).
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica JN.1 seva omikron).
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
g. n = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

Cepivo Comirnaty

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

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

V 2./3. fazi študije 2 je bilo na podlagi podatkov, zbranih do 14. novembra 2020, enakomerno randomiziranih približno 44 000 preskušancev, ki so prejeli 2 odmerka mRNK cepiva proti COVID-19 ali placeba. Analize učinkovitosti so vključevale preskušance, ki so prejeli drugi odmerek prvotno odobrenega cepiva v 19 do 42 dneh po prvem cepljenju. Večina (93,1 %) prejemnikov cepiva je drugi odmerek dobila od 19 do 23 dni po 1. odmerku. Načrtovano je do 24-mesečno spremljanje preskušancev po 2. odmerku za oceno varnosti in učinkovitosti proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci upoštevati, da je moralo pred cepljenjem proti gripi ali po njem miniti najmanj 14 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19. V klinični študiji so morali

preskušanci do zaključka študije upoštevati, da je moralo pred prejemom izdelkov iz krvi/plazme ali imunoglobulinov ali po tem miniti vsaj 60 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19.

Populacija za analizo primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je vključevala 36 621 preskušancev, starih 12 let ali več (18 242 v skupini, cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19, in 18 379 v skupini s placebom), ki niso imeli dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 znotraj 7 dni po prejemu 2. odmerka cepiva. Poleg tega je bilo 134 preskušancev starih od 16 do 17 let (66 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 68 v skupini, ki je prejela placebo), 1616 preskušancev pa je bilo starih 75 ali več (804 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 812 v skupini, ki je prejela placebo).

V času primarne analize učinkovitosti so preskušance spremljali glede simptomatskega COVID-19 skupaj 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebom.

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

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 10.

Preglednica 10. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokazov okužbe pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan)

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNK cepivo proti COVID-19 N[a] = 18 198 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[e]**
Vsi preskušanci	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 do 64 let	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 let in starejši	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 let in starejši	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

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

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

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

Posodobljeni podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 11.

Preglednica 11. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan) med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

Podskupina	mRNK cepivo proti COVID-19 N[a] = 20 998 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[e]
Vsi preskušanci[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 do 64 let	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 let in starejši	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 let in starejši	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

e. Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.
f. Vključeni potrjeni primeri pri preskušancih, starih od 12 do 15 let: 0 v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19; 16 v skupini, ki je prejemala placebo.

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

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

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

Učinkovitost cepiva proti hudi obliki COVID-19 je od 13. marca 2021 predstavljena samo za preskušance s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje (preglednica 12), saj je bilo število primerov COVID-19 pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2 enako kot pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje tako v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 kot pri placebu.

Preglednica 12. Učinkovitost cepiva – prvi pojav hude oblike COVID-19 pri preskušancih s predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 ali brez nje na podlagi podatkov Agencije za hrano in zdravila (FDA - Food and Drug Administration)* po 1. odmerku ali od 7. dne po 2. odmerku med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

	mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1[a] čas spremljanja (n2[b])	**Placebo primeri n1[a] čas spremljanja (n2[b])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[c]**
Po 1. odmerku[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

a. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
b. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
c. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.
d. Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi 1. odmerka za vso razpoložljivo populacijo učinkovitosti (modificirana populacija z namenom zdravljenja), ki je vključevala vse randomizirane preskušance, ki so prejeli vsaj 1 odmerek študijske intervencije.
e. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 1. odmerka do konca obdobja spremljanja.
f. Učinkovitost, ocenjena na podlagi populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan), ki je vključevala vse primerne randomizirane preskušance, ki so prejeli vse odmerke študijske intervencije na podlagi randomizacije v vnaprej določenem oknu, in po presoji zdravnika nimajo drugih pomembnih odstopanj v protokolu.
g. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

Učinkovitost in imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let – po 2 odmerkih
V začetni analizi študije 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (kar predstavlja mediano trajanje spremljanja > 2 meseca po 2. odmerku) brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1005 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 978 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 16 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 75,3; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 78,1; 100,0).

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

V posodobljeni analizi učinkovitosti v študiji 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 87,5; 100,0).

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

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

Učinkovitost in imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih
Študija 3 je študija 1./2./3. faze, sestavljena iz odprtega dela za ugotavljanje odmerka cepiva (1. faza) in multicentričnega, večnacionalnega, randomiziranega, s fiziološko raztopino kot placebom nadzorovanega, za opazovalca slepega dela učinkovitosti (2./3. faza), v katero so bili vključeni preskušanci, stari od 5 do 11 let. Večina (94,4 %) randomiziranih prejemnikov cepiva je 19 do 23 dni po 1. odmerku prejela 2. odmerek.

Prvotni opisni rezultati učinkovitosti cepiva pri otrocih, starih od 5 do 11 let brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2, so predstavljeni v preglednici 13. Pri preskušancih z dokazi o predhodni

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

Preglednica 13. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku: brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 2. odmerku – 2./3. faza – otroci, stari od 5 do 11 let v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2*			
	mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N[a] = 1305 primeri n1[b] Čas spremljanja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 primeri n1[b] Čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)**
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

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

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

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

GMR za NT50 SARS-CoV-2 1 mesec po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) v primerjavi s tistim pri mladih odraslih, starih od 16 do 25 let, je bil 1,04 (2-stranski 95-% IZ: 0,93; 1,18). Med preskušanci brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do 1 meseca po

2. odmerku je imelo 99,2 % otrok, starih od 5 do 11 let, in 99,2 % preskušancev, starih od 16 do 25 let, seroodziv 1 mesec po 2. odmerku. Razlika v deležih preskušancev, ki so imeli seroodziv, med obema starostnima skupinama (otroci – mlajši odrasli), je bila 0,0 % (2-stranski 95-% IZ: -2,0 %, 2,2 %). Te informacije so predstavljene v preglednici 14.

Preglednica 14. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – preskušanci brez dokazov o okužbi do 1 mesec po 2. odmerku– podskupina za imunsko premostitev – 2./3. faza – populacija z možnostjo ovrednotenja imunogenosti

		mRNK cepivo proti COVID-19			
		10 µg/odmerek 5 do 11 let N[a] = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N[a] = 253	5 do 11 let/ 16 do 25 let	
	Časovna točka[b]	GMT[c] (95-% IZ[c])	GMT[c] (95-% IZ[c])	GMR[d] (95-% IZ[d])	Izpolnjen cilj imunske premostitve[e] (D/N)
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra[f] (GMT[c])	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka[b]	n[g] (%) (95-% IZ[h])	n[g] (%) (95-% IZ[h])	Razlika %[i] (95-% IZ[j])	Izpolnjen cilj imunske premostitve[k] (D/N)
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer[f]	1 mesec po 2. odmerku	262 (99,2) (973; 99,9)	251 (99,2) (972; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

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

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

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

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

i. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (od 5 do 11 let minus od 16 do 25 let).
j. 2-stranski IZ, ki temelji na metodi Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izraženo v odstotkih.
k. Imunska premostitev, ki temelji na stopnji seroodziva, je dosežena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v seroodzivu večja od -10,0 %.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od. 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku
Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti. Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnem sevu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 15.

Preglednica 15. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost

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

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).
a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

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

Rezultati učinkovitosti cepiva po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 4 let, so predstavljeni v preglednici 16.

Preglednica 16. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku – slepo obdobje spremljanja – preskušanci brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 3. odmerku –2./3. faza – 6 mesecev do 4 leta starosti v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (po 3 odmerkih)

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

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 3. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson za UC je izpeljan na podlagi metode Clopper in Pearson, prilagojen za čas spremljanja.

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

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

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

50-% titre nevtralizirajočih protiteles (NT50) za SARS-CoV-2 so primerjali med podskupino imunogenosti preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 let iz študije 3, 2./3. faze, 1 mesec po primarni seriji s 3 odmerki, in naključno izbrano podskupino preskušancev iz študije 2, 2./3. faze, starih od 16 do 25 let, 1 mesec po osnovni seriji z 2 odmerkoma, z uporabo mikronevtralizacijskega testa proti referenčnemu sevu (USA_WA1/2020).

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

zvišanja NT50 SARS-CoV-2 glede na stanje pred 1. odmerkom) v populaciji preskušancev brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost, do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 let, ter do 1 meseca po 2. odmerku pri preskušancih, starih od 16 do 25 let. Predhodno določena merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za razliko v seroodzivu za obe starostni skupini (preglednica 17).

Preglednica 17. GMT (NT50) SARS-CoV-2 in odstotna razlika preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju – podskupina za imunsko premostitev - preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 let (študija 3) 1 mesec po 3. odmerku in preskušanci, stari od 16 do 25 let (študija 2) 1 mesec po 2. odmerku – brez dokazov o okužbi s SARS CoV-2 – populacija imunogenosti, ki jo je mogoče oceniti

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

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

Opomba: Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov [(do 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu vzorca krvi)] predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. odmerku, 3. odmerku (študija 3) in 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3), virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek (študija 3), in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1 meseca po 2. odmerku (študija 2) ali do 1 meseca po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu krvi)] in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseženo ≥ 4-kratno povečanje od izhodišča (pred 1. odmerkom). Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specificirano analizo pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za GMT ter število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specificirano analizo tako pri izhodišču kot pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za stopnje

serološkega odziva.
b. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
d. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi GMR, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
e. NT50 za SARS-CoV-2 je bil določen s testom virusne mikronevtralizacije SARS-CoV-2 mNeonGreen. Test uporablja fluorescenčni reporterski virus, pridobljen iz seva USA_WA1/2020, nevtralizacija virusa pa se odčita na monoslojih celic Vero. Vzorec NT50 je opredeljen kot recipročna razredčitev seruma, pri kateri se nevtralizira 50 % virusa.
f. n = število preskušancev s seroloških odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja.
g. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
h. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let).
i. 2-stranski IZ, ki temelji na metodi Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izraženo v odstotkih.
j. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi stopnje seroodziva, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razliko deležev večja od -10,0 %, pod pogojem, da so bila izpolnjena merila za imunsko premostitev na podlagi GMR.

Imunogenost pri imunokompromitiranih preskušancih (odraslih in otrocih)
Študija 10 je odprta študija faze 2b (n = 124), v katero so vključili imunokompromitirane preskušance, stare od 2 do < 18 let, ki prejemajo zdravljenje z imunomodulatorji ali so jim presadili čvrsti organ (v predhodnih 3 mesecih) in prejemajo imunosupresive ali so jim najmanj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo presadili kostni mozeg ali matične celice, in imunokompromitirane preskušance, stare 18 let in več, ki se zdravijo zaradi nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC – non-small cell lung cancer) ali kronične limfocitne levkemije (KLL), so na hemodializi zaradi sekundarne do končne odpovedi ledvic ali prejemajo zdravljenje z imunomodulatorji zaradi avtoimunske vnetne bolezni. Preskušanci so prejeli 4 starosti primerne odmerke cepiva Comirnaty (3 µg, 10 µg ali 30 µg); prva 2 odmerka so prejeli v razmaku 21 dni, tretji odmerek 28 dni po drugem odmerku in nato četrti odmerek od 3 do 6 mesecev po 3. odmerku.

Analiza podatkov o imunogenosti 1 mesec po 3. odmerku (26 preskušancev, starih od 2 do < 5 let, 56 preskušancev, starih od 5 do < 12 let, 11 preskušancev, starih od 12 do < 18 let, in 4 preskušanci, stari ≥ 18 let) in 1 mesec po 4. odmerku (16 preskušancev, starih od 2 do < 5 let, 31 preskušancev, starih od 5 do < 12 let, 6 preskušancev, starih od 12 do < 18 let, in 4 preskušanci, stari ≥ 18 let) pri populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, brez dokazov o predhodni okužbi, je pokazala imunski odziv, povzročen s cepivom. Opazili so, da so bili titri GMT 1 mesec po 3. odmerku znatno višji, se dodatno zvišali 1 mesec po 4. odmerku in ostali visoki še 6 mesecev po 4. odmerku v primerjavi z ravnmi, ki so jih pred cepljenjem v študiji opazili v vseh starostnih skupinah in podskupinah glede na bolezen.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Splošna toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Toksičnost za razmnoževanje

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
holesterol
trometamol
trometamolijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viale

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.
Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mesecev, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.

Znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti lahko odtaljene (predhodno zamrznjene) viale shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Postopek odtaljevanja
Pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 4 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale
10 tednov shranjevanja in prevoza pri temperaturi od 2 °C do 8 °C znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti.

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

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Ravnanje pri odstopanju od zahtevane temperature med shranjevanjem v hladilniku

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

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

Razredčeno cepivo

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Med shranjevanjem je treba čim bolj zmanjšati izpostavljenost sobni svetlobi, neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Velikost pakiranja: 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty JN.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala:
  - **oranžno plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (otroci, stari od 6 mesecev do 11 let).
  - Če je na nalepki viale drugo ime cepiva ali je zaporka druge barve, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pakiranje z 10 vialami se odtali v 4 urah. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko **shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene viale je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Redčenje

- Pustite, da se odtaljena viala segreje na sobno temperaturo in jo pred redčenjem 10-krat previdno obrnite. Ne stresajte.
- Pred redčenjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste, motne, amorfne delce.
- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z **1,3 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje** z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.
- Preden iglo odstranite iz viale, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete zrak v prazno brizgo vehikla.
- Razredčeno disperzijo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Razredčeno cepivo mora biti bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Razredčenega cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Razredčene viale je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja.**
- **Po redčenju** shranjujte pri temperaturi od 2 ºC do 30 ºC in uporabite v **12 urah**.
- Razredčene disperzije ne zamrzujte ali stresajte. Če je shranjena v hladilniku, počakajte, da se razredčena disperzija pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

*Priprava odmerkov **0,2 ml***

- Po redčenju vsebuje viala 2,6 ml, iz česar je mogoče izvleči **10 odmerkov** po **0,2 ml**.
- Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite **0,2 ml** cepiva Comirnaty JN.1.
- Za izvlek 10 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek desetih odmerkov iz ene viale.
- En odmerek mora vsebovati **0,2 ml** cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek **0,2 ml**, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od redčenja.

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Oranžna zaporka (10-odmerna viala)

EU/1/20/1528/034

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

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

1. IME ZDRAVILA

Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pred uporabo ne redčite.

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava zdravila Comirnaty KP.2

Oblika zdravila	**Vsebnik**	**Odmerek (odmerki) na vsebnik (glejte poglavji 4.2 in 6.6)**	**Vsebina na odmerek**
Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerna viala (siva zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	En odmerek (0,3 ml) vsebuje 30 mikrogramov cemivamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).
	večodmerna viala (2,25 ml) (siva zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	
Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,3 ml	
Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerna viala (modra zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	En odmerek (0,3 ml) vsebuje 10 mikrogramov cemivamerana, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).
	večodmerna viala (2,25 ml) (modra zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje
Cepivo Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9).

Cepivo Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je bistra do nekoliko opalescentna disperzija (pH: 6,9–7,9).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty KP.2 disperzija za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2, pri posameznikih, starih 6 mesecev in več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 12 let ali več
Cepivo Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml za posameznike, stare 12 let in več, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty KP.2 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let)
Cepivo Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml za otroke, stare od 5 do 11 let, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty KP.2 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19
Cepivo Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot primarna serija 2 odmerkov. Drugi odmerek je priporočljivo dati 8 tednov po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če otrok med odmerki primarne serije dopolni 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 10 mikrogramov.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, z zaključeno primarno serijo cepljenja proti COVID-19
Cepivo Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno v enkratnem odmerku.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty KP.2 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, ki so prejeli 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 µg
Dajo se lahko dodatni odmerki cepiva Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek, da se zaključi primarna serija s 3 odmerki. Drugi odmerek se lahko da 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

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

Zamenljivost
Primarna serija cepljenja s cepivom Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek lahko vključuje katero koli prejšnje ali trenutno cepivo Comirnaty, vendar ne sme preseči skupnega števila odmerkov, zahtevanih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko da samo enkrat.

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

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

Starejša populacija
Odmerka pri starejših posameznikih, starih 65 let in več, ni treba prilagajati.

Način uporabe

Cepivo Comirnaty KP.2 disperzija za injiciranje je treba dati intramuskularno (glejte poglavje 6.6). Ne redčite pred uporabo.

Prednostno mesto je deltoidna mišica nadlakti.

Cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

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

Za varnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

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

Enoodmerne viale
Enoodmerne viale cepiva Comirnaty KP.2 vsebujejo 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.
- Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva Comirnaty KP.2.
- Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Večodmerne viale
Večodmerne viale cepiva Comirnaty KP.2 vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale. Ne glede na vrsto injekcijske brizge in igle:
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Napolnjene injekcijske brizge
- Ena enoodmerna napolnjena injekcijska brizga zdravila Comirnaty KP.2 vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.
- Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Splošna priporočila

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

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

Miokarditis in perikarditis
Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis. Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.8). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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

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

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

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

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

Imunokompromitirani posamezniki
Varnost in imunogenost so ocenili pri omejenem številu imunokompromitiranih posameznikov, vključno s tistimi, ki so prejemali imunosupresive (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Učinkovitost cepiva Comirnaty KP.2 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

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

Omejitev učinkovitosti cepljenja
Kot pri vseh cepivih cepljenje s cepivom Comirnaty KP.2 morda ne ščiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepivo Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je mogoče dati sočasno s cepivom proti sezonski gripi.

Pri posameznikih, starih 18 let in več, je cepivo Comirnaty KP.2 mogoče dati sočasno s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri posameznikih, starih 18 let in več, je cepivo Comirnaty KP.2 mogoče dati sočasno z rekombinantnim proteinskim cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV) brez adjuvansa.

Pri posameznikih, starih 65 let in več, je cepivo Comirnaty KP.2 mogoče dati sočasno z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa in cepivom proti gripi velike jakosti.

Različna cepiva za injiciranje je treba dati na različna mesta injiciranja.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje z drugimi cepivi niso proučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty KP.2 med nosečnostjo še niso na voljo.

Na voljo so podatki o uporabi cepiva Comirnaty pri nosečih preskušankah iz kliničnih študij, ki pa jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti). Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod in poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Na podlagi razpoložljivih podatkov pri drugih različicah cepiva se cepivo Comirnaty KP.2 lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty KP.2 med dojenjem še niso na voljo.

Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Comirnaty KP.2 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

O varnosti cepiva Comirnaty KP.2 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za predhodna cepiva Comirnaty.

Prvotno odobreno cepivo Comirnaty
Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih primarne serije z odmerki 3 µg
V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 2176 dojenčkov (1458 s predhodno odobrenim cepivom Comirnaty 3 µg in 718 s placebom), starih od 6 do 23 mesecev.

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

Otroci, stari od 2 do 4 leta – po 3 odmerkih primarne serije z odmerki 3 µg
V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 3541 otrok (2368 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 1173 otrok s placebom), starih od 2 do 4 leta.

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

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih
V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih ≥ 4 mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri preskušancih, starih 16 let ali več. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 30 %), rdečina in oteklina na mestu injiciranja (≥ 20 %), mialgija, mrzlica in driska (> 10 %).

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku
V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 2408 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5,3 do 19,4 meseca) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 28. februarja 2023 (mediani čas spremljanja 6,4 meseca).

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, po poživitvenem odmerku so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina (> 10 %).

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

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

Preskušanci, stari 16 let ali več – po 2 odmerkih
V študiji 2 je skupaj 22 026 preskušancev, starih 16 let ali več, prejelo vsaj en odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty in skupaj 22 021 preskušancev, starih 16 let ali več, je prejelo placebo (vključno s 138 oz. 145 mladostniki, starimi 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebom). Dva odmerka cepiva Comirnaty je prejelo skupno 20 519 preskušancev, starih 16 let ali več.

V času analize študije 2 s presečnim datumom za zbiranje podatkov 13. marec 2021 za s placebom nadzorovano slepo obdobje spremljanja do datumov razkritja preskušancev so skupaj 25 651 (58,2 %) preskušancev (13 031 v skupini s cepivom Comirnaty in 12 620 v skupini s placebom), starih 16 let in več, spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), starih 56 let ali več.

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku
Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 s 306 odraslimi, starimi od 18 do 55 let, ki so dokončali izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 6 mesecev (razpon od 4,8 do 8,0 mesecev) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali ≥ 6 mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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

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

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po naslednjih poživitvenih odmerkih
O varnosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 12 let in več, sklepajo iz podatkov o varnosti iz študij poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 18 let in več.

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

V podskupini preskušancev iz študije 4 (3. faza) je 305 odraslih, starih > 55 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty 5 do 12 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,7 meseca do presečnega datuma zbiranja podatkov 16. maja 2022. Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtega) odmerka cepiva Comirnaty je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po poživitvenem (tretjem) odmerku cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih > 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %), mialgija in mrzlica (> 10 %).

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

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron
Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 2 odmerkih
V 2 skupinah študije 6 (faza 2/3, skupini 1 in 2) so 604 preskušanci, stari od 6 do 23 mesecev, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 8,5 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 6 do manj kot 23 mesecev, so bili zmanjšanje apetita, dremavost in razdražljivost (> 20 %) ter občutljivost na mestu injiciranja (> 10 %).

Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po vsaj 3 odmerkih
V 3 skupinah študije 6 (faza 1) je 95 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 33), 6 µg (n = 29) ali 10 µg (n = 33) v 0., 3. in 11. tednu. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 13 mesecev po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 6 do manj kot 23 mesecev, ki so prejeli serijo s 3 odmerki po 10 µg, so bili razdražljivost (> 60 %), dremavost (> 50 %), občutljivost na mestu injiciranja in zmanjšanje apetita (> 30 %), rdečina (> 20 %) in oteklina (> 10 %).

Otroci, stari od 2 do 4 leta – po enkratnem odmerku
V 2 skupinah študije 6 (faza 2/3, skupini 4 in 5) je 688 preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo enkratni odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta, so bili bolečina na mestu injiciranja in utrujenost (> 20 %) ter glavobol (> 10 %).

Otroci, stari od 5 do 11 let – po enkratnem odmerku
V podskupini študije 6 (podštudija E, faza 2/3) je 310 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,4 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 40 %), utrujenost, glavobol in bolečine v mišicah (> 10 %).

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

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

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku (četrtem ali poznejšem odmerku) cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 412 preskušancev, starih 12 let in več, ki so prejeli vsaj 3 odmerke odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19, prejelo poživitveni odmerek (četrti ali poznejši odmerek) cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 do 24,1 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek (četrti ali poznejši odmerek) cepiva Comirnaty XBB.1.5, so imeli mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty.

Preskušanci, stari 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 311 preskušancev, starih 12 let in več, ki so bili ob izhodišču pozitivni za SARS-CoV-2 in predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,4 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, driska, artralgija, mrzlica in oteklina na mestu injiciranja (> 10 %).

Preskušanci, stari 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron JN.1
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 216 preskušancev, starih 12 let in več, prejelo 1 odmerek

cepiva Comirnaty Omicron JN.1 in imelo mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron JN.1 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, mrzlica in oteklina na mestu injiciranja (> 10 %).

Preskušanci, stari 18 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron KP.2
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) sta 102 preskušanca, stara 18 let in več, prejela 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron KP.2 in imela mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron KP.2 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 40 %), glavobol in mialgija (> 20 %).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty in izkušenj iz obdobja trženja cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju trženja, so navedeni spodaj v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do <1/10); občasni (≥ 1/1000 do <1/100); redki (≥ 1/10 000 do <1/1000); zelo redki (< 1/10 000); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki cepiva Comirnaty iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več

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

	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja[k]
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda[g]; otekanje obraza[j]

a. Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po poživitvenem odmerku (≤ 2,8 %) kot po primarnih odmerkih cepiva (≤ 0,9 %).
b. Kategorija pogostnosti za izpuščaj je bila »pogosti« pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
c. Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
d. Kategorija pogostnosti za zmanjšan apetit je bila »zelo pogosti« pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev
e. Razdražljivost, občutljivost na mestu injiciranja in dremavost so se pojavile le pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
f. V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizi obraza poročali pri štirih preskušancih v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19. Obrazna paraliza je nastopila na 37. dan po 1. odmerku (preskušanec ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizi obraza.
g. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju trženja cepiva.
h. Velja za cepljeno roko.
i Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
j. V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.
k. Rdečina na mestu injiciranja se je pogosteje (zelo pogosto) pojavila pri otrocih, starih od 6 mesecev do 11 let, ter imunokompromitiranih preskušancih, starih 2 leti in več.
l. Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.
m. Pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunokompromitiranih preskušancih, starih od 2 do 18 let, je bila kategorija pogostnosti za bruhanje »zelo pogosti«.

Posebne populacije

Dojenčki, rojeni nosečim preskušankam – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty
V študiji C4591015 (študija 9), ki je bila s placebom nadzorovana študija faze 2/3, so ocenili skupno 346 nosečih preskušank, ki so prejele cepivo Comirnaty (n = 173) ali placebo (n = 173). Dojenčke (n = 167 za cepivo Comirnaty oziroma n = 168 za placebo) so spremljali v obdobju do 6 mesecev. Varnostnih zadržkov, povezanih s cepljenjem mater s cepivom Comirnaty, niso ugotovili.

Imunokompromitirani preskušanci (odrasli in otroci)
V študiji C4591024 (študija 10) je skupno 124 imunokompromitiranih preskušancev, starih 2 leti in več, prejelo cepivo Comirnaty (glejte poglavje 5.1).

Varnost pri sočasnem dajanju cepiv

Sočasno dajanje s cepivom proti sezonski gripi
V študiji 8 faze 3 so primerjali udeležence, stare od 18 do 64 let, ki so prejeli cepivo Comirnaty sočasno s štirivalentnim inaktiviranim cepivom proti sezonski gripi (SIIV – seasonal inactivated influenza vaccine), ki mu je čez 1 mesec sledil placebo, ter udeležence, ki so prejeli inaktivirano cepivo proti gripi s placebom, čez 1 mesec pa samo cepivo Comirnaty (n = 553 do 564 udeležencev v vsaki skupini).

Sočasno dajanje s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom
V študiji 11 faze 3 (B7471026) so primerjali udeležence, stare 65 let in več, ki so prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty sočasno z 20-valentnim konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (20vPNC – 20-valent pneumococcal conjugate) (n = 187), ter udeležence, ki so prejeli samo cepivo Comirnaty (n = 185).

Sočasno dajanje z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa ali z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa in cepivom proti gripi velike jakosti
V študiji 12 faze 1/2 (C5481001) so primerjali udeležence, stare 65 let in več, ki so sočasno prejeli cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in cepivo proti RSV v eni skupini ter cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in cepivo proti RSV skupaj s štirivalentnim cepivom proti gripi (QIV – quadrivalent influenza vaccine) velike jakosti (n = 158) ali placebom (n = 157) v drugi skupini,

ter udeležence, ki so prejeli posamezna cepiva skupaj s placebom.

Opis izbranih neželenih učinkov

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

V dveh velikih evropski farmakoepidemioloških študijah so ocenili čezmerno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 0,265 (95-% IZ: 0,255–0,275) dodatnih primerov miokarditisa pri 12–29 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je v 28 dneh po drugem odmerku prišlo do 0,56 (95-% IZ: 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih in v okviru izkušenj iz obdobja trženja so poročali o dajanju večjih odmerkov cepiva Comirnaty od priporočenih. Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju, podobni znanemu profilu neželenih učinkov cepiva Comirnaty.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01
Mehanizem delovanja

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

Učinkovitost

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron
Imunogenost pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi podskupine iz študije 6 so 367 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg, primerjali z 234 preskušanci, starimi od 6 do

23 mesecev, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 64,6 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty 10 µg, in 64,5 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty 3 µg.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva pri preskušancih, ki so prejeli dva 10-µg odmerka, ter preskušancih, ki so prejeli tri 3-µg odmerke. Merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za stopnje seroodziva (preglednica 3).

Preglednica 3. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – podštudija A študije 6, faza 2/3, preskušanci v skupini 1 (1 mesec po 2. odmerku) v primerjavi s preskušanci v skupini 3 (1 mesec po 3. odmerku) – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Skupina 1 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Skupina 3 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Podštudija A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/3 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	367	8831,8 (7785,3; 10 018,9)	234	6026,8 (5192,4; 6995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

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

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).

b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.

c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.

d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših kvadratov za test (skupina 1 – skupina 3) in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi logaritemsko preoblikovanimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkami.

e. Neinferiornost na podlagi GMR je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ > 0,67 in točkovna ocena GMR ≥ 0,8.

f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.

g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.

h. Natančen 2-stranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

i. Prilagojena razlika v deležih na podlagi metode Miettinen in Nurminen s stratifikacijo glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana), izražena v odstotku (skupina 1 – skupina 3). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih

skupinah vseh preskušancev.

j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in izražen v odstotku.
k. Neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi študije 6 (faza 1) je 57 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, prejelo serijo s 3 odmerki cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 20), 6 µg (n = 19) ali 10 µg (n = 18), danimi v 0., 3. in 11. tednu. Podatke o imunogenosti po začetni seriji s 3 odmerki iz teh skupin so opisno primerjali za referenčni sev in sev omikron BA.4/BA.5 v primerjavi s primerjalno skupino iz preteklosti, v kateri so preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 leta, prejeli 3 odmerke enovalentnega cepiva Comirnaty Original 3 µg po podobnem razporedu.

Pri preskušancih v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, so bili opaženi titri GMT proti sevu omikron BA.4/BA.5 in referenčnemu sevu pri odmerkih 3 µg, 6 µg in 10 µg 1 mesec po 2. odmerku in 1 mesec po 3. odmerku na splošno podobni. Pri preskušancih so opazili visoke stopnje seroodziva (≥ 92,9 % pri sevu omikron BA.4/BA.5 oziroma referenčnih sevih) tako v skupini z odmerkom 3 µg, 6 µg kot 10 µg. Stopnje seroodziva so se zviševale z velikostjo odmerka, tako da so najvišje stopnje opazili v skupinah z odmerkoma 6 µg in 10 µg.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi podskupine iz študije 6 so 470 preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, primerjali z 234 preskušanci, starimi od 6 do 23 mesecev, brez dokazov o okužbi z virusom SARS-CoV-2, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 93,4 % preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty, in 64,5 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek, ter preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev, brez dokazov o okužbi z virusom SARS-CoV-2, ki so prejeli tri 3-µg odmerke. Merilo imunske premostitve je bilo izpolnjeno za GMR, statistično merilo za stopnjo seroodziva (SRR – seroresponse rate) pa za malenkost ni bilo doseženo. Spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih preskušancev s seroodzivom je < -10 % (-11,92) (preglednica 4).

Preglednica 4. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – podštudija A študije 6, faza 2/3, preskušanci v skupini 4 (1 mesec po 1. odmerku) v primerjavi s preskušanci v skupini 3 (1 mesec po 3. odmerku) – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Skupina 4 v podštudiji A študije 6, starost od 2 do 4 leta, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Skupina 3 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Podštudija A študije 6, starost od 2 do 4 leta, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/starost od 6 mesecev do 2 leti, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	470	6620,0 (5802,8; 7552,3)	53	5895,4 (4671,2; 7440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

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

Opomba: Brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2 do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih v skupini 3 je pomenilo, da so bili preskušanci negativni za N-vežoča protitelesa (serum) ob obisku za 1. odmerek in 1 mesec po obisku za 3. odmerek, imeli negativen izvid NAAT (nosni bris) ob obisku za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek ter ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred odvzemom vzorca krvi 1 mesec po 3. odmerku in v anamnezi niso imeli COVID-19.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (skupina 4: od 2 do 4 leta – skupina 3: od 6 do 23 mesecev) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
e. Neinferiornost na podlagi GMR je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ > 0,67 in točkovna ocena ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (skupina 4: od 2 do 4 leta – skupina 3: od 6 do 23 mesecev).
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izražen v odstotku.
k. Neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 5 do 11 let – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V analizi podskupine iz študije 6 so 302 preskušanca, stara od 5 do 11 let, ki predhodno še nista bila cepljena s cepivom proti COVID-19 in sta prejela enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty XBB.1.5, primerjali s preskušanci, starimi od 12 do 82 let, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 30-µg odmerek cepiva Comirnaty XBB.1.5 v podskupini podštudije A študije 13. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 98,9 % preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso bili cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty, ter 99,3 % preskušancev, starih od 12 do 82 let, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 30-µg odmerek cepiva Comirnaty.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva (opredeljene kot doseganje vsaj ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča) pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso bili cepljeni, in preskušancih, starih 12 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19. Merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za stopnje seroodziva (preglednica 5).

Preglednica 5. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – preskušanci v podštudiji E študije 6 v primerjavi s preskušanci v podštudiji A študije 13 1 mesec po cepljenju v študiji – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Podštudija E študije 6, starost od 5 do 11 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Podštudija A študije 13, starost ≥ 12 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**		**Podštudija E študije 6, starost od 5 do 11 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/podštudija A študije 13, starost ≥ 12 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	285	5930,5 (5283,8; 6656,4)	302	4006,4 (3438,3; 4668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Okrajšave: GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).
Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in ustrezni 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših

kvadratov za test (študija 6, starost od 5 do 11 let – študija 13, starost 12 let ali več) in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi logaritemsko preoblikovanimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkami.

e. Imunska premostitev je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Prilagojena razlika v deležih na podlagi metode Miettinen in Nurminen s stratifikacijo glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana), izražena v odstotku (študija 6, starost od 5 do 11 let – študija 13, starost 12 let ali več). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in izražen v odstotku.
k. Imunska premostitev je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za prilagojeno razliko v odstotku preskušancev s seroodzivom večja od -10,0 %.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) s cepivoma Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

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

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

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 6.

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

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

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of

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

a. Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkama.
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

Imunogenost pri predhodno necepljenih preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5

V analizi podskupine iz študije 13 so 302 predhodno necepljena preskušanca, stara 12 let in več, ki sta bila ob izhodišču pozitivna za SARS-CoV-2 in sta prejela 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, primerjali s preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Mediana starost predhodno necepljene populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, je bila 36,0 leta, populacijo pa je sestavljalo 62,6 % belcev in 50,7 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla. Mediana starost predhodno cepljene populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost (n = 296), je bila 55 let, populacijo pa je sestavljalo 79,4 % belcev in 18,6 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla.

Nevtralizirajoči titri proti različici omikron XBB.1.5 so se zviševali od izhodišča do 1 meseca po cepljenju v študiji in so bili višji pri preskušancih, ki so prejeli enkratni odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, kot pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Dokazana je bila neinferiornost za razmerje geometrijskih sredin (GMR) nevtralizirajočih titrov proti različici omikron XBB.1.5 in razliko v serološkem odzivu na sev XBB.1.5 pri predhodno necepljenih preskušancih v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 (preglednica 7).

Preglednica 7. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – predhodno necepljeni preskušanci in podskupina predhodno cepljenih preskušancev iz študije 13 – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Skupina cepiva (kot dodeljeno)				Primerjava skupin	
		Predhodno necepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg		Predhodno cepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg		Predhodno necepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg/ predhodno cepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	1 mesec	299	4373,4 (3757,1; 5090,9)	296	2915,7 (2462,4; 3452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Časovna točka vzorčenja[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95-% IZ[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95-% IZ[i])**	**Razlika %[j]**	**(95-% IZ[k])**
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	1 mesec	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in ustrezni 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših kvadratov in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi rezultati testa (log-lestvica), starostjo in skupino cepiva kot sospremenljivkami.
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
f. Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
g. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
h. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
i. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
j. Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
k. 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in starostno skupino (< mediana, ≥ mediana). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov in mediana starosti sta bili izračunani na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
l. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron KP.2

V analizi podskupine iz študije 13 so 100 preskušancev, starih 18 let in več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron KP.2, primerjali s 194 preskušanci, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty Omicron KP.2, je bila 55,0 leta, populacijo pa je sestavljalo 75,0 % belcev in 15,0 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla, 91,0 % jih je bilo ob izhodišču

pozitivnih za SARS-CoV-2 in 90,0 % jih je predhodno že prejelo cepivo proti COVID-19.

Nevtralizirajoči titri in serološki odziv proti različici omikron KP.2 oziroma omikron JN.1 pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron KP.2 ali cepivo Comirnaty Omicron JN.1, so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8. Geometrijski srednji titri in odstotek preskušancev s seroodzivom – Comirnaty KP.2 ali Comirnaty JN.1 – preskušanci, stari 18 let in več – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Comirnaty Omicron KP.2 30 µg		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	Pred cepljenjem	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 mesec	100	2256,5 (1660,2; 3067,0)	194	873,3 (706,1; 1080,2)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	Pred cepljenjem	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 mesec	100	4319,5 (3280,7; 5687,2)	194	2088,6 (1743,9; 2501,5)
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	1 mesec	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	1 mesec	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica KP.2 seva omikron).
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica JN.1 seva omikron).
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
g. n = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron JN.1

V analizi podskupine iz študije 13 so 212 preskušancev, starih 12 let in več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1, primerjali z 200 preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty Omicron JN.1, je bila 54,5 leta, populacijo pa je sestavljalo 69,3 % belcev in 23,1 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla, 87,3 % jih je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 in 89,2 % jih je predhodno že prejelo cepivo proti COVID-19.

Nevtralizirajoči titri in serološki odziv proti različici omikron JN.1 oziroma omikron XBB.1.5 pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron JN.1 ali cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5, so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9. Geometrijski srednji titri in odstotek preskušancev s seroodzivom – Comirnaty JN.1 ali Comirnaty XBB.1.5 – preskušanci, stari 12 let in več – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[d]	Pred cepljenjem	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 mesec	212	2203,3 (1855,7; 2616,0)	199	1133,8 (950,7; 1352,2)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	Pred cepljenjem	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 mesec	212	2364,4 (1917,4; 2915,6)	200	2848,1 (2341,9; 3463,8)
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[d]	1 mesec	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	1 mesec	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica JN.1 seva omikron).
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
g. n = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

Prvotno odobreno cepivo Comirnaty

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

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

V 2./3. fazi študije 2 je bilo na podlagi podatkov, zbranih do 14. novembra 2020, enakomerno randomiziranih približno 44 000 preskušancev, ki so prejeli 2 odmerka prvotno odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19 ali placeba. Analize učinkovitosti so vključevale preskušance, ki so prejeli drugi odmerek cepiva v 19 do 42 dneh po prvem cepljenju. Večina (93,1 %) prejemnikov cepiva je drugi odmerek dobila od 19 do 23 dni po 1. odmerku. Načrtovano je do 24-mesečno spremljanje preskušancev po 2. odmerku za oceno varnosti in učinkovitosti proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci upoštevati, da je moralo pred cepljenjem proti gripi ali po njem miniti najmanj 14 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19. V klinični študiji so morali

preskušanci do zaključka študije upoštevati, da je moralo pred prejemom izdelkov iz krvi/plazme ali imunoglobulinov ali po tem miniti vsaj 60 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19.

Populacija za analizo primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je vključevala 36 621 preskušancev, starih 12 let ali več (18 242 v skupini, cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19, in 18 379 v skupini s placebom), ki niso imeli dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 znotraj 7 dni po prejemu 2. odmerka cepiva. Poleg tega je bilo 134 preskušancev starih od 16 do 17 let (66 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 68 v skupini, ki je prejela placebo), 1616 preskušancev pa je bilo starih 75 ali več (804 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 812 v skupini, ki je prejela placebo).

V času primarne analize učinkovitosti so preskušance spremljali glede simptomatskega COVID-19 skupaj 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebom.

Pomembnih kliničnih razlik v celokupni učinkovitosti cepiva pri preskušancih s tveganjem za hudo obliko COVID-19, vključno s tistimi z 1 ali več sočasnimi boleznimi, ki povečujejo tveganje za hudo obliko COVID-19 (npr. astma, indeks telesne mase (ITM) $\geq$ 30 kg/m^2, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 10.

Preglednica 10. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokazov okužbe pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan)

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNK cepivo proti COVID-19 N[a] = 18 198 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[e]**
Vsi preskušanci	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 do 64 let	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 let in starejši	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 let in starejši	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

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

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

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

Posodobljeni podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 11.

Preglednica 11. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan) med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

Podskupina	mRNK cepivo proti COVID-19 N[a] = 20 998 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[e]
Vsi preskušanci[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 do 64 let	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 let in starejši	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 let in starejši	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Preskušanci, ki niso imeli dokazov predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.
a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove

metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

f. Vključeni potrjeni primeri pri preskušancih, starih od 12 do 15 let: 0 v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19; 16 v skupini, ki je prejemala placebo.

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

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

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

Učinkovitost cepiva proti hudi obliki COVID-19 je od 13. marca 2021 predstavljena samo za preskušance s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje (preglednica 12), saj je bilo število primerov COVID-19 pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2 enako kot pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje tako v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 kot pri placebu.

Preglednica 12. Učinkovitost cepiva – prvi pojav hude oblike COVID-19 pri preskušancih s predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 ali brez nje na podlagi podatkov Agencije za hrano in zdravila (FDA - Food and Drug Administration)* po 1. odmerku ali od 7. dne po 2. odmerku med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

	mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1[a] čas spremljanja (n2[b])	**Placebo primeri n1[a] čas spremljanja (n2[b])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[c]**
Po 1. odmerku[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

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

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

c. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.
d. Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi 1. odmerka za vso razpoložljivo populacijo učinkovitosti (modificirana populacija z namenom zdravljenja), ki je vključevala vse randomizirane preskušance, ki so prejeli vsaj 1 odmerek študijske intervencije.
e. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 1. odmerka do konca obdobja spremljanja.
f. Učinkovitost, ocenjena na podlagi populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan), ki je vključevala vse primerne randomizirane preskušance, ki so prejeli vse odmerke študijske intervencije na podlagi randomizacije v vnaprej določenem oknu, in po presoji zdravnika nimajo drugih pomembnih odstopanj v protokolu.
g. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

Učinkovitost in imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let – po 2 odmerkih
V začetni analizi študije 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (kar predstavlja mediano trajanje spremljanja > 2 meseca po 2. odmerku) brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1005 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 978 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 16 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 75,3; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 78,1; 100,0).

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

V posodobljeni analizi učinkovitosti v študiji 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 87,5; 100,0).

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

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

Učinkovitost in imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih
Študija 3 je študija 1./2./3. faze, sestavljena iz odprtega dela za ugotavljanje odmerka cepiva (1. faza) in multicentričnega, večnacionalnega, randomiziranega, s fiziološko raztopino kot placebom nadzorovanega, za opazovalca slepega dela za oceno učinkovitosti (2./3. faza), v katero so bili vključeni preskušanci, stari od 5 do 11 let. Večina (94,4 %) randomiziranih prejemnikov cepiva je 19 do 23 dni po 1. odmerku prejela 2. odmerek.

Prvotni opisni rezultati učinkovitosti cepiva pri otrocih, starih od 5 do 11 let brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2, so predstavljeni v preglednici 13. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 niso opazili nobenega primera COVID-19 niti v skupini s cepivom niti v

skupini, ki je prejemala placebo.

Preglednica 13. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku: brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 2. odmerku – 2./3. faza – otroci, stari od 5 do 11 let v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2*			
	mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek Na = 1305 Primeri n1b Čas spremljanjac (n2d)	**Placebo Na = 663 Primeri n1b Čas spremljanjac (n2d)**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)**
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

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

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

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

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

GMR za NT50 SARS-CoV-2 1 mesec po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) v primerjavi s tistim pri mladih odraslih, starih od 16 do 25 let, je bil 1,04 (2-stranski 95-% IZ: 0,93; 1,18). Med preskušanci brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do 1 meseca po 2. odmerku je imelo 99,2 % otrok, starih od 5 do 11 let, in 99,2 % preskušancev, starih od 16 do 25 let,

seroodziv 1 mesec po 2. odmerku. Razlika v deležih preskušancev, ki so imeli seroodziv, med obema starostnima skupinama (otroci – mlajši odrasli), je bila 0,0 % (2-stranski 95-% IZ: -2,0 %, 2,2 %). Te informacije so predstavljene v preglednici 14.

Preglednica 14. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – preskušanci brez dokazov o okužbi do 1 mesec po 2. odmerku – podskupina za imunsko premostitev – 2./3. faza – populacija z možnostjo ovrednotenja imunogenosti

		mRNK cepivo proti COVID-19			
		10 µg/odmerek 5 do 11 let N[a] = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N[a] = 253	5 do 11 let/ 16 do 25 let	
	Časovna točka[b]	GMT[c] (95 % IZ[c])	GMT[c] (95 % IZ[c])	GMR[d] (95 % IZ[d])	Izpolnjen cilj imunske premostitve[e] (D/N)
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra[f] (GMT[c])	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka[b]	n[g] (%) (95-% IZ[h])	n[g] (%) (95-% IZ[h])	Razlika %[i] (95-% IZ[j])	Izpolnjen cilj imunske premostitve[k] (D/N)
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer[f]	1 mesec po 2. odmerku	262 (99,2) (973; 99,9)	251 (99,2) (972; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

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

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

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

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

k. Imunska premostitev, ki temelji na stopnji seroodziva, je dosežena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v seroodzivu večja od -10,0 %.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več – po poživitvenem odmerku
Vmesna analiza učinkovitosti študije 4, s placebom nadzorovane študije poživitvenega odmerka, izvedene pri približno 10 000 preskušancih, starih 16 let in več, ki so bili prej vključeni v študijo 2, je ovrednotila potrjene primere COVID-19, ki so se pojavili od najmanj 7 dni po poživitvenem cepljenju do presečnega datuma zbiranja podatkov 5. oktober 2021, kar predstavlja mediano 2,5 meseca spremljanja po poživitvenem odmerku. Poživitveni odmerek je bil uporabljen 5 do 13 mesecev (mediana 11 mesecev) po drugem odmerku. Ocenjena je bila učinkovitost poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty po primarni seriji glede na skupino s placebom, ki je prejela samo primarno serijo odmerkov.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več, brez predhodnega dokaza okužbe s SARS-CoV-2, je predstavljena v preglednici 15. Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih s predhodnimi dokazi okužbe s SARS-CoV-2 ali brez njih je bila 94,6 % (95-% interval zaupanja 88,5 % do 97,9 %), kar je podobno kot pri preskušancih brez dokazov o predhodni okužbi. Primarni primeri COVID-19, opaženi po 7 dneh po poživitvenem cepljenju, so bili 7 primarnih primerov v skupini, ki je dobila cepivo Comirnaty, in 124 primarnih primerov v skupini, ki je dobila placebo.

Preglednica 15. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem cepljenju – preskušanci, stari 16 let in več, brez dokazov okužbe – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N[a] = 4695 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4671 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Relativna učinkovitost cepiva[e] % (95-% IZ[f])**
Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po poživitvenem odmerku	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Relativna učinkovitost cepiva v skupini, ki je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (brez poživitvenega odmerka).
f. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za relativno učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper-Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj od. 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku
Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti.

Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnemu sevu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 16.

Preglednica 16. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost

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

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

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

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

Rezultati učinkovitosti cepiva po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 4 leta, so predstavljeni v preglednici 17.

Preglednica 17. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku – slepo obdobje spremljanja – preskušanci brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 3. odmerku – 2./3. faza – 6 mesecev do 4 leta starosti v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (po 3 odmerkih)

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

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 3. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson za UC je izpeljan na podlagi metode Clopper in Pearson, prilagojen za čas spremljanja.

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

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

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

50-% titre nevtralizirajočih protiteles (NT50) za SARS-CoV-2 so primerjali med podskupino imunogenosti preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 leta iz študije 3, 2./3. faze, 1 mesec po primarni seriji s 3 odmerki, in naključno izbrano podskupino preskušancev iz študije 2, 2./3. faze, starih od 16 do 25 let, 1 mesec po osnovni seriji z 2 odmerkoma, z uporabo mikronevtralizacijskega testa proti referenčnemu sevu (USA_WA1/2020).

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

zvišanja NT50 SARS-CoV-2 glede na stanje pred 1. odmerkom) v populaciji preskušancev brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost, do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 leta, ter do 1 meseca po 2. odmerku pri preskušancih, starih od 16 do 25 let. Predhodno določena merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za razliko v seroodzivu za obe starostni skupini (preglednica 18).

Preglednica 18. GMT (NT50) SARS-CoV-2 in odstotna razlika preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju – podskupina za imunsko premostitev - preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 leta (študija 3), 1 mesec po 3. odmerku in preskušanci, stari od 16 do 25 let (študija 2), 1 mesec po 2. odmerku – brez dokazov o okužbi s SARS CoV-2 – populacija imunogenosti, ki jo je mogoče oceniti

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

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

Opomba: Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov [(do 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu vzorca krvi)] predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. odmerku, 3. odmerku (študija 3) in 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3), virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek (študija 3), in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1 meseca po 2. odmerku (študija 2) ali do 1 meseca po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu krvi)] in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseženo ≥ 4-kratno povečanje od izhodišča (pred 1. odmerkom). Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

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

odmerku/časovni točki vzorčenja za GMT ter število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specificirano analizo tako pri izhodišču kot pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za stopnje seroloških odziva.
b. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
d. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi GMR, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
e. NT50 za SARS-CoV-2 je bil določen s testom virusne mikronevtralizacije SARS-CoV-2 mNeonGreen. Test uporablja fluorescenčni reporterski virus, pridobljen iz seva USA_WA1/2020, nevtralizacija virusa pa se odčita na monoslojih celic Vero. Vzorec NT50 je opredeljen kot recipročna razredčitev seruma, pri kateri se nevtralizira 50 % virusa.
f. n = število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja.
g. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
h. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let).
i. 2-stranski IZ, ki temelji na metodi Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izraženo v odstotkih.
j. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi stopnje seroodziva, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razliko deležev večja od -10,0 %, pod pogojem, da so bila izpolnjena merila za imunsko premostitev na podlagi GMR.

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

O učinkovitosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty (30 µg) pri posameznikih, ki so zaključili primarno cepljenje z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 (heterologni poživitveni odmerek), se sklepa iz podatkov o imunogenosti neodvisnega odprtega kliničnega preskušanja Nacionalnega inštituta za zdravje (NIH – National Institutes of Health) faze 1/2 (NCT04889209), ki so ga izvedli v ZDA. V tej študiji so odrasli (stari od 19 do 80 let), ki so zaključili primarno cepljenje s serijo 2 odmerkov cepiva družbe Moderna 100 µg (N = 51, povprečna starost 54 ± 17), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost 48 ± 14) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 µg (N = 50, povprečna starost 50 ± 18) vsaj 12 tednov pred vključitvijo, ki v anamnezi niso imeli poročila o okužbi s SARS-CoV-2, prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty (30 µg). Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje GMR nevtralizacijskih titrov po primarnih odmerkih cepiv družb Janssen, Moderna in cepiva Comirnaty.

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

Imunogenost pri nosečih preskušankah in dojenčkih, rojenih nosečim preskušankam – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty

Študija 9 je bila multinacionalna, s placebom nadzorovana, za opazovalca slepa študija faze 2/3, v katero so vključili noseče preskušanke, stare 18 let in več, ki so prejele 2 odmerka cepiva Comirnaty (n = 173) ali placeba (n = 173). Noseče preskušanke so 1. odmerek cepiva Comirnaty prejele med 24. in 34. tednom nosečnosti, drugi odmerek pa jih je večina (90,2 %) prejela od 19 do 23 dni po 1. odmerku.

Izvedena je bila opisna analiza imunogenosti pri nosečih preskušankah, ki so prejele cepivo Comirnaty v študiji 9, v primerjavi s primerjalno podskupino preskušank, ki niso bile noseče, iz študije 2, s katero so ocenili razmerje nevtralizirajočih GMT (GMR) 1 mesec po 2. odmerku. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty, v skupini nosečih preskušank v študiji 9 (n = 111) in preskušank, ki niso bile noseče, v študiji 2 (n = 114) je bila 30 let

(razpon od 18 do 44 let), ob izhodišču pa jih je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 37,8 % oziroma 3,5 %.

Med preskušankami brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do1 meseca po 2. odmerku je bila geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra 1 mesec po 2. odmerku pri nosečih preskušankah (študija 9) manjša kot pri preskušankah, ki niso bile noseče (študija 2) (razmerje GMT [GMR] je bilo 0,67 (95-% IZ: 0,50; 0,90)).

Med preskušankami z ali brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do1 meseca po 2. odmerku je bil glede na model prilagojeni GMT 1 mesec po 2. odmerku pri nosečih preskušankah podoben kot pri preskušankah, ki niso bile noseče (glede na model prilagojeno razmerje GMT [GMR] je bilo 0,95 (95-% IZ: 0,69; 1,30)). Glede na model prilagojeni GMT in GMR so izračunali na podlagi regresijskega modela s prilagoditvijo za starost in izhodiščne nevtralizirajoče titre.

Imunogenost pri imunokompromitiranih preskušancih (odraslih in otrocih)
Študija 10 je odprta študija faze 2b (n = 124), v katero so vključili imunokompromitirane preskušance, stare od 2 do < 18 let, ki prejemajo zdravljenje z imunomodulatorji ali so jim presadili čvrsti organ (v predhodnih 3 mesecih) in prejemajo imunosupresive ali so jim najmanj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo presadili kostni mozeg ali matične celice, in imunokompromitirane preskušance, stare 18 let in več, ki se zdravijo zaradi nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC – non-small cell lung cancer) ali kronične limfocitne levkemije (KLL), so na hemodializi zaradi sekundarne do končne odpovedi ledvic ali prejemajo zdravljenje z imunomodulatorji zaradi avtoimunske vnetne bolezni. Preskušanci so prejeli 4 starosti primerne odmerke cepiva Comirnaty (3 μg, 10 μg ali 30 μg); prva 2 odmerka so prejeli v razmaku 21 dni, tretji odmerek 28 dni po drugem odmerku in nato četrti odmerek od 3 do 6 mesecev po 3. odmerku.

Analiza podatkov o imunogenosti 1 mesec po 3. odmerku (26 preskušancev, starih od 2 do < 5 let, 56 preskušancev, starih od 5 do < 12 let, 11 preskušancev, starih od 12 do < 18 let, in 4 preskušanci, stari ≥ 18 let) in 1 mesec po 4. odmerku (16 preskušancev, starih od 2 do < 5 let, 31 preskušancev, starih od 5 do < 12 let, 6 preskušancev, starih od 12 do < 18 let, in 4 preskušanci, stari ≥ 18 let) pri populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, brez dokazov o predhodni okužbi, je pokazala imunski odziv, povzročen s cepivom. Opazili so, da so bili titri GMT 1 mesec po 3. odmerku znatno višji, se dodatno zvišali 1 mesec po 4. odmerku in ostali visoki še 6 mesecev po 4. odmerku v primerjavi z ravnmi, ki so jih pred cepljenjem v študiji opazili v vseh starostnih skupinah in podskupinah glede na bolezen.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Splošna toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Toksičnost za razmnoževanje

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
holesterol
trometamol
trometamolijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viale

Rok uporabnosti in pogoji shranjevanja neodprtih zamrznjenih vial in vial, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, se razlikujejo:

- zamrznjene viale imajo natisnjen datum EXP pri temperaturi od –90 °C do –60 °C;
- viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, imajo natisnjen datum EXP pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Potrdite rok uporabnosti in pogoje shranjevanja za posamezne viale.

Zamrznjene viale
Enoodmerne in večodmerne viale
Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.
Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mesecev, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.
Znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti lahko odtaljene (predhodno zamrznjene) viale shranjujete do

10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Postopek odtaljevanja

- Enoodmerne viale

Cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

- Večodmerne viale

Cepivo v pakiranju po 10 večodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale

10 tednov shranjevanja in prevoza pri temperaturi od 2 °C do 8 °C znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti.

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

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Ravnanje pri odstopanju od zahtevane temperature pri predhodno zamrznjenih vialah med shranjevanjem v hladilniku

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

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

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku

Večodmerne viale

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku).
12 mesecev, shranjene pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

Odprte viale

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

Steklene napolnjene injekcijske brizge

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku).
12 mesecev, shranjene pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zamrznjene viale

Enoodmerne zamrznjene viale in večodmerne zamrznjene viale shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, in steklene napolnjene injekcijske brizge

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, in steklene napolnjene injekcijske brizge shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Viale in napolnjene injekcijske brizge

Cepivo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Med shranjevanjem je treba čim bolj zmanjšati izpostavljenost sobni svetlobi, neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Preglednica 19. Vrsta ovojnine in vsebina cepiva Comirnaty KP.2

Oblika zdravila	**Vsebina**	**Vsebnik**	**Odmerek (odmerki) na vsebnik (glejte poglavji 4.2 in 6.6)**	**Velikost pakiranja**
Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	Na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.	enoodmerna viala (siva zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	10 vial
		večodmerna viala (2,25 ml) (siva zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	10 vial
Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	Na voljo v enoodmerni napolnjeni injekcijski brizgi z batnim zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (sintetična bromobutilna guma) brez igle.	injekcijska brizga iz stekla tipa I	1 odmerek po 0,3 ml	10 napolnjenih injekcijskih brizg
Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	Na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.	enoodmerna viala (modra zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	10 vial
		večodmerna viala (2,25 ml) (modra zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	10 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty KP.2 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

Navodila za enoodmerne in večodmerne viale

- **Preverite**, ali ima viala:
  - **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več) ali
  - **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (otroci, stari od 6 mesecev do 11 let).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.

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

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku
- Neodprte viale shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C in z njo rokujete na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml
- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo:
  - **siva zaporka:** bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev;
  - **modra zaporka:** bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev.
- Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
  - Večodmerne viale

- Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
- Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty KP.2.
- Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Na večodmerno vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Navodila za steklene napolnjene injekcijske brizge

- Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge do 12 ur shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.
- Odstranite pokrovček konice, tako da ga počasi zasučete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne stresajte. Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Preglednica 20. Številke dovoljenj za promet z zdravilom Comirnaty KP.2

Oblika zdravila	**Vsebnik**	**Številka dovoljenja za promet z zdravilom**
Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerne viale (zamrznjene)	EU/1/20/1528/037
	večodmerne viale (zamrznjene)	EU/1/20/1528/038
	večodmerne viale (predhodno shranjene samo v hladilniku)	EU/1/20/1528/044
Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	steklene napolnjene injekcijske brizge	EU/1/20/1528/039
Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerne viale	EU/1/20/1528/040
	večodmerne viale	EU/1/20/1528/041

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

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

1. IME ZDRAVILA

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pred uporabo ne redčite.

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava zdravila Comirnaty LP.8.1

Oblika zdravila	**Vsebnik**	**Odmerek (odmerki) na vsebnik (glejte poglavji 4.2 in 6.6)**	**Vsebina na odmerek**
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	večodmerna viala (2,25 ml) (siva zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	En odmerek (0,3 ml) vsebuje 30 mikrogramov mRNK, ki kodira LP.8.1, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,3 ml	
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerna viala (modra zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	En odmerek (0,3 ml) vsebuje 10 mikrogramov mRNK, ki kodira LP.8.1, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).
	večodmerna viala (2,25 ml) (modra zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	

mRNK, ki kodira LP.8.1, je enoverižna, informacijska RNK (mRNK) s kapico na 5’ koncu, izdelana z brezcelično transkripcijo *in vitro* iz ustreznih predlog DNK, ki kodira protein bodice (S (spike) protein) virusa SARS-CoV-2 (Omicron LP.8.1).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje
Cepivo Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9).

Cepivo Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je bistra do nekoliko opalescentna disperzija (pH: 6,9–7,9).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty LP.8.1 disperzija za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2, pri posameznikih, starih 6 mesecev in več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 12 let ali več
Cepivo Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml za posameznike, stare 12 let in več, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty LP.8.1 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let)
Cepivo Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml za otroke, stare od 5 do 11 let, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty LP.8.1 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19
Cepivo Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot primarna serija 2 odmerkov. Drugi odmerek je priporočljivo dati 8 tednov po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če otrok med odmerki primarne serije dopolni 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 10 mikrogramov.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, z zaključeno primarno serijo cepljenja proti COVID-19
Cepivo Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno v enkratnem odmerku.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty LP.8.1 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, ki so prejeli 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 µg
Dajo se lahko dodatni odmerki cepiva Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek, da se zaključi primarna serija s 3 odmerki. Drugi odmerek se lahko da 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hudo imunokompromitirani posamezniki
V skladu z nacionalnimi priporočili se lahko hudo imunokompromitiranim posameznikom dajo

dodatni odmerki (glejte poglavje 4.4).

Zamenljivost
Primarna serija cepljenja s cepivom Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek lahko vključuje katero koli prejšnje ali trenutno cepivo Comirnaty, vendar ne sme preseči skupnega števila odmerkov, zahtevanih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko da samo enkrat.

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

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

Starejša populacija
Odmerka pri starejših posameznikih, starih 65 let in več, ni treba prilagajati.

Način uporabe

Cepivo Comirnaty LP.8.1 disperzija za injiciranje je treba dati intramuskularno (glejte poglavje 6.6). Ne redčite pred uporabo.

Prednostno mesto je deltoidna mišica nadlakti.

Cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

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

Za varnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

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

Enoodmerne viale
Enoodmerne viale cepiva Comirnaty LP.8.1 vsebujejo 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.
- Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva Comirnaty LP.8.1.
- Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Večodmerne viale
Večodmerne viale cepiva Comirnaty LP.8.1 vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale. Ne glede na vrsto injekcijske brizge in igle:
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Napolnjene injekcijske brizge
- Ena enoodmerna napolnjena injekcijska brizga zdravila Comirnaty LP.8.1 vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.
- Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Splošna priporočila

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

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

Miokarditis in perikarditis
Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis. Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.8). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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

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

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

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

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

Imunokompromitirani posamezniki
Varnost in imunogenost so ocenili pri omejenem številu imunokompromitiranih posameznikov, vključno s tistimi, ki so prejemali imunosupresive (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Učinkovitost cepiva Comirnaty LP.8.1 bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

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

Omejitev učinkovitosti cepljenja
Kot pri vseh cepivih cepljenje s cepivom Comirnaty LP.8.1 morda ne ščiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepivo Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je mogoče dati sočasno s cepivom proti sezonski gripi.

Pri posameznikih, starih 18 let in več, je cepivo Comirnaty LP.8.1 mogoče dati sočasno s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri posameznikih, starih 18 let in več, je cepivo Comirnaty LP.8.1 mogoče dati sočasno z rekombinantnim proteinskim cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV) brez adjuvansa.

Pri posameznikih, starih 65 let in več, je cepivo Comirnaty LP.8.1 mogoče dati sočasno z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa in cepivom proti gripi velike jakosti.

Različna cepiva za injiciranje je treba dati na različna mesta injiciranja.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje z drugimi cepivi niso proučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1 med nosečnostjo še niso na voljo.

Na voljo so podatki o uporabi cepiva Comirnaty pri nosečih preskušankah iz kliničnih študij, ki pa jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti). Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod in poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Na podlagi razpoložljivih podatkov pri drugih različicah cepiva se cepivo Comirnaty LP.8.1 lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1 med dojenjem še niso na voljo.

Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater cepivu zanemarljiva. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Comirnaty LP.8.1 nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

O varnosti cepiva Comirnaty LP.8.1 se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za predhodna cepiva Comirnaty.

Prvotno odobreno cepivo Comirnaty
Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih primarne serije z odmerki 3 µg
V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 2176 dojenčkov (1458 s predhodno odobrenim cepivom Comirnaty 3 µg in 718 s placebom), starih od 6 do 23 mesecev.

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

Otroci, stari od 2 do 4 leta – po 3 odmerkih primarne serije z odmerki 3 µg
V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 3541 otrok (2368 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 1173 otrok s placebom), starih od 2 do 4 leta.

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

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih
V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih ≥ 4 mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri preskušancih, starih 16 let ali več. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 30 %), rdečina in oteklina na mestu injiciranja (≥ 20 %), mialgija, mrzlica in driska (> 10 %).

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku
V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 2408 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5,3 do 19,4 meseca) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 28. februarja 2023 (mediani čas spremljanja 6,4 meseca).

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, po poživitvenem odmerku so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina (> 10 %).

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

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

Preskušanci, stari 16 let ali več – po 2 odmerkih
V študiji 2 je skupaj 22 026 preskušancev, starih 16 let ali več, prejelo vsaj en odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty in skupaj 22 021 preskušancev, starih 16 let ali več, je prejelo placebo (vključno s 138 oz. 145 mladostniki, starimi 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebom). Dva odmerka cepiva Comirnaty je prejelo skupno 20 519 preskušancev, starih 16 let ali več.

V času analize študije 2 s presečnim datumom za zbiranje podatkov 13. marec 2021 za s placebom nadzorovano slepo obdobje spremljanja do datumov razkritja preskušancev so skupaj 25 651 (58,2 %) preskušancev (13 031 v skupini s cepivom Comirnaty in 12 620 v skupini s placebom), starih 16 let in več, spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), starih 56 let ali več.

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku
Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 s 306 odraslimi, starimi od 18 do 55 let, ki so dokončali izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 6 mesecev (razpon od 4,8 do 8,0 mesecev) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali ≥ 6 mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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

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

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po naslednjih poživitvenih odmerkih
O varnosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 12 let in več, sklepajo iz podatkov o varnosti iz študij poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 18 let in več.

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

V podskupini preskušancev iz študije 4 (3. faza) je 305 odraslih, starih > 55 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty 5 do 12 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,7 meseca do presečnega datuma zbiranja podatkov 16. maja 2022. Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtega) odmerka cepiva Comirnaty je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po poživitvenem (tretjem) odmerku cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih > 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %), mialgija in mrzlica (> 10 %).

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

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron
Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 2 odmerkih
V 2 skupinah študije 6 (faza 2/3, skupini 1 in 2) so 604 preskušanci, stari od 6 do 23 mesecev, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 8,5 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 6 do manj kot 23 mesecev, so bili zmanjšanje apetita, dremavost in razdražljivost (> 20 %) ter občutljivost na mestu injiciranja (> 10 %).

Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po vsaj 3 odmerkih
V 3 skupinah študije 6 (faza 1) je 95 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 33), 6 µg (n = 29) ali 10 µg (n = 33) v 0., 3. in 11. tednu. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 13 mesecev po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, ki so prejeli serijo s 3 odmerki po 10 µg, so bili razdražljivost (> 60 %), dremavost (> 50 %), občutljivost na mestu injiciranja in zmanjšanje apetita (> 30 %), rdečina (> 20 %) in oteklina (> 10 %).

Otroci, stari od 2 do 4 leta – po enkratnem odmerku
V 2 skupinah študije 6 (faza 2/3, skupini 4 in 5) je 688 preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo enkratni odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta, so bili bolečina na mestu injiciranja in utrujenost (> 20 %) ter glavobol (> 10 %).

Otroci, stari od 5 do 11 let – po enkratnem odmerku
V podskupini študije 6 (podštudija E, faza 2/3) je 310 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,4 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 40 %), utrujenost, glavobol in bolečine v mišicah (> 10 %).

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

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

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku (četrtem ali poznejšem odmerku) cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 412 preskušancev, starih 12 let in več, ki so prejeli vsaj 3 odmerke odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19, prejelo poživitveni odmerek (četrti ali poznejši odmerek) cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 do 24,1 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek (četrti ali poznejši odmerek) cepiva Comirnaty XBB.1.5, so imeli mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty.

Preskušanci, stari 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 311 preskušancev, starih 12 let in več, ki so bili ob izhodišču pozitivni za SARS-CoV-2 in predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,4 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, driska, artralgija, mrzlica in oteklina na mestu injiciranja (> 10 %).

Preskušanci, stari 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron JN.1
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 216 preskušancev, starih 12 let in več, prejelo 1 odmerek

cepiva Comirnaty Omicron JN.1 in imelo mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron JN.1 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, mrzlica in oteklina na mestu injiciranja (> 10 %).

Preskušanci, stari 18 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron KP.2
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) sta 102 preskušanca, stara 18 let in več, prejela 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron KP.2 in imela mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron KP.2 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 40 %), glavobol in mialgija (> 20 %).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty in izkušenj iz obdobja trženja cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju trženja, so navedeni spodaj v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do <1/10); občasni (≥ 1/1000 do <1/100); redki (≥ 1/10 000 do <1/1000); zelo redki (< 1/10 000); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki cepiva Comirnaty iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več

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

	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja[k]
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda[g]; otekanje obraza[j]

a. Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po poživitvenem odmerku (≤ 2,8 %) kot po primarnih odmerkih cepiva (≤ 0,9 %).
b. Kategorija pogostnosti za izpuščaj je bila »pogosti« pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
c. Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
d. Kategorija pogostnosti za zmanjšan apetit je bila »zelo pogosti« pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev
e. Razdražljivost, občutljivost na mestu injiciranja in dremavost so se pojavile le pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
f. V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizi obraza poročali pri štirih preskušancih v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19. Obrazna paraliza je nastopila na 37. dan po 1. odmerku (preskušanec ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizi obraza.
g. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju trženja cepiva.
h. Velja za cepljeno roko.
i Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
j. V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.
k. Rdečina na mestu injiciranja se je pogosteje (zelo pogosto) pojavila pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 11 let, ter imunokompromitiranih preskušancih, starih 2 leti in več.
l. Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.
m. Pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunokompromitiranih preskušancih, starih od 2 do 18 let, je bila kategorija pogostnosti za bruhanje »zelo pogosti«.

Posebne populacije

Dojenčki, rojeni nosečim preskušankam – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty
V študiji C4591015 (študija 9), ki je bila s placebom nadzorovana študija faze 2/3, so ocenili skupno 346 nosečih preskušank, ki so prejele cepivo Comirnaty (n = 173) ali placebo (n = 173). Dojenčke (n = 167 za cepivo Comirnaty oziroma n = 168 za placebo) so spremljali v obdobju do 6 mesecev. Varnostnih zadržkov, povezanih s cepljenjem mater s cepivom Comirnaty, niso ugotovili.

Imunokompromitirani preskušanci (odrasli in otroci)
V študiji C4591024 (študija 10) je skupno 124 imunokompromitiranih preskušancev, starih 2 leti in več, prejelo cepivo Comirnaty (glejte poglavje 5.1).

Varnost pri sočasnem dajanju cepiv

Sočasno dajanje s cepivom proti sezonski gripi
V študiji 8 faze 3 so primerjali udeležence, stare od 18 do 64 let, ki so prejeli cepivo Comirnaty sočasno s štirivalentnim inaktiviranim cepivom proti sezonski gripi (SIIV – seasonal inactivated influenza vaccine), ki mu je čez 1 mesec sledil placebo, ter udeležence, ki so prejeli inaktivirano cepivo proti gripi s placebom, čez 1 mesec pa samo cepivo Comirnaty (n = 553 do 564 udeležencev v vsaki skupini).

Sočasno dajanje s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom
V študiji 11 faze 3 (B7471026) so primerjali udeležence, stare 65 let in več, ki so prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty sočasno z 20-valentnim konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (20vPNC – 20-valent pneumococcal conjugate) (n = 187), ter udeležence, ki so prejeli samo cepivo Comirnaty (n = 185).

Sočasno dajanje z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa ali z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa in cepivom proti gripi velike jakosti
V študiji 12 faze 1/2 (C5481001) so primerjali udeležence, stare 65 let in več, ki so sočasno prejeli cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in cepivo proti RSV v eni skupini ter cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in cepivo proti RSV skupaj s štirivalentnim cepivom proti gripi (QIV – quadrivalent influenza vaccine) velike jakosti (n = 158) ali placebom (n = 157) v drugi skupini,

ter udeležence, ki so prejeli posamezna cepiva skupaj s placebom.

Opis izbranih neželenih učinkov

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

V dveh velikih evropski farmakoepidemioloških študijah so ocenili čezmerno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 0,265 (95-% IZ: 0,255–0,275) dodatnih primerov miokarditisa pri 12–29 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je v 28 dneh po drugem odmerku prišlo do 0,56 (95-% IZ: 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih in v okviru izkušenj iz obdobja trženja so poročali o dajanju večjih odmerkov cepiva Comirnaty od priporočenih. Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju, podobni znanemu profilu neželenih učinkov cepiva Comirnaty.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01
Mehanizem delovanja

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

Učinkovitost

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron
Imunogenost pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi podskupine iz študije 6 so 367 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg, primerjali z 234 preskušanci, starimi od 6 do

23 mesecev, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 64,6 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty 10 µg, in 64,5 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty 3 µg.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva pri preskušancih, ki so prejeli dva 10-µg odmerka, ter preskušancih, ki so prejeli tri 3-µg odmerke. Merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za stopnje seroodziva (preglednica 3).

Preglednica 3. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – podštudija A študije 6, faza 2/3, preskušanci v skupini 1 (1 mesec po 2. odmerku) v primerjavi s preskušanci v skupini 3 (1 mesec po 3. odmerku) – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Skupina 1 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Skupina 3 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Podštudija A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/3 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	367	8831,8 (7785,3; 10 018,9)	234	6026,8 (5192,4; 6995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

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

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).

b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.

c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.

d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših kvadratov za test (skupina 1 – skupina 3) in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi logaritemsko preoblikovanimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkami.

e. Neinferiornost na podlagi GMR je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ > 0,67 in točkovna ocena GMR ≥ 0,8.

f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.

g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.

h. Natančen 2-stranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

i. Prilagojena razlika v deležih na podlagi metode Miettinen in Nurminen s stratifikacijo glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana), izražena v odstotku (skupina 1 – skupina 3). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih

skupinah vseh preskušancev.

j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in izražen v odstotku.
k. Neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi študije 6 (faza 1) je 57 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, prejelo serijo s 3 odmerki cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 20), 6 µg (n = 19) ali 10 µg (n = 18), danimi v 0., 3. in 11. tednu. Podatke o imunogenosti po začetni seriji s 3 odmerki iz teh skupin so opisno primerjali za referenčni sev in sev omikron BA.4/BA.5 v primerjavi s primerjalno skupino iz preteklosti, v kateri so preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 leta, prejeli 3 odmerke enovalentnega cepiva Comirnaty Original 3 µg po podobnem razporedu.

Pri preskušancih v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, so bili opaženi titri GMT proti sevu omikron BA.4/BA.5 in referenčnemu sevu pri odmerkih 3 µg, 6 µg in 10 µg 1 mesec po 2. odmerku in 1 mesec po 3. odmerku na splošno podobni. Pri preskušancih so opazili visoke stopnje seroodziva (≥ 92,9 % pri sevu omikron BA.4/BA.5 oziroma referenčnih sevih) tako v skupini z odmerkom 3 µg, 6 µg kot 10 µg. Stopnje seroodziva so se zviševale z velikostjo odmerka, tako da so najvišje stopnje opazili v skupinah z odmerkoma 6 µg in 10 µg.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi podskupine iz študije 6 so 470 preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, primerjali z 234 preskušanci, starimi od 6 do 23 mesecev, brez dokazov o okužbi z virusom SARS-CoV-2, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 93,4 % preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty, in 64,5 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek, ter preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev, brez dokazov o okužbi z virusom SARS-CoV-2, ki so prejeli tri 3-µg odmerke. Merilo imunske premostitve je bilo izpolnjeno za GMR, statistično merilo za stopnjo seroodziva (SRR – seroresponse rate) pa za malenkost ni bilo doseženo. Spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih preskušancev s seroodzivom je < -10 % (-11,92) (preglednica 4).

Preglednica 4. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – podštudija A študije 6, faza 2/3, preskušanci v skupini 4 (1 mesec po 1. odmerku) v primerjavi s preskušanci v skupini 3 (1 mesec po 3. odmerku) – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Skupina 4 v podštudiji A študije 6, starost od 2 do 4 leta, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Skupina 3 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Podštudija A študije 6, starost od 2 do 4 leta, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/starost od 6 mesecev do 2 leti, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	470	6620,0 (5802,8; 7552,3)	53	5895,4 (4671,2; 7440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

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

Opomba: Brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2 do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih v skupini 3 je pomenilo, da so bili preskušanci negativni za N-vežoča protitelesa (serum) ob obisku za 1. odmerek in 1 mesec po obisku za 3. odmerek, imeli negativen izvid NAAT (nosni bris) ob obisku za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek ter ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred odvzemom vzorca krvi 1 mesec po 3. odmerku in v anamnezi niso imeli COVID-19.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (skupina 4: od 2 do 4 leta – skupina 3: od 6 do 23 mesecev) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
e. Neinferiornost na podlagi GMR je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ > 0,67 in točkovna ocena ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (skupina 4: od 2 do 4 leta – skupina 3: od 6 do 23 mesecev).
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izražen v odstotku.
k. Neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 5 do 11 let – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V analizi podskupine iz študije 6 so 302 preskušanca, stara od 5 do 11 let, ki predhodno še nista bila cepljena s cepivom proti COVID-19 in sta prejela enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty XBB.1.5, primerjali s preskušanci, starimi od 12 do 82 let, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 30-µg odmerek cepiva Comirnaty XBB.1.5 v podskupini podštudije A študije 13. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 98,9 % preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso bili cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty, ter 99,3 % preskušancev, starih od 12 do 82 let, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 30-µg odmerek cepiva Comirnaty.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva (opredeljene kot doseganje vsaj ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča) pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso bili cepljeni, in preskušancih, starih 12 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19. Merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za stopnje seroodziva (preglednica 5).

Preglednica 5. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – preskušanci v podštudiji E študije 6 v primerjavi s preskušanci v podštudiji A študije 13 1 mesec po cepljenju v študiji – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Podštudija E študije 6, starost od 5 do 11 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Podštudija A študije 13, starost ≥ 12 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**		**Podštudija E študije 6, starost od 5 do 11 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/podštudija A študije 13, starost ≥ 12 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	285	5930,5 (5283,8; 6656,4)	302	4006,4 (3438,3; 4668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Okrajšave: GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).
Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in ustrezni 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših

kvadratov za test (študija 6, starost od 5 do 11 let – študija 13, starost 12 let ali več) in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi logaritemsko preoblikovanimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkami.

e. Imunska premostitev je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Prilagojena razlika v deležih na podlagi metode Miettinen in Nurminen s stratifikacijo glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana), izražena v odstotku (študija 6, starost od 5 do 11 let – študija 13, starost 12 let ali več). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in izražen v odstotku.
k. Imunska premostitev je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za prilagojeno razliko v odstotku preskušancev s seroodzivom večja od -10,0 %.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) s cepivoma Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

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

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

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 6.

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

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

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of

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

a. Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkama.
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

Imunogenost pri predhodno necepljenih preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5

V analizi podskupine iz študije 13 so 302 predhodno necepljena preskušanca, stara 12 let in več, ki sta bila ob izhodišču pozitivna za SARS-CoV-2 in sta prejela 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, primerjali s preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Mediana starost predhodno necepljene populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, je bila 36,0 leta, populacijo pa je sestavljalo 62,6 % belcev in 50,7 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla. Mediana starost predhodno cepljene populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost (n = 296), je bila 55 let, populacijo pa je sestavljalo 79,4 % belcev in 18,6 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla.

Nevtralizirajoči titri proti različici omikron XBB.1.5 so se zviševali od izhodišča do 1 meseca po cepljenju v študiji in so bili višji pri preskušancih, ki so prejeli enkratni odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, kot pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Dokazana je bila neinferiornost za razmerje geometrijskih sredin (GMR) nevtralizirajočih titrov proti različici omikron XBB.1.5 in razliko v serološkem odzivu na sev XBB.1.5 pri predhodno necepljenih preskušancih v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 (preglednica 7).

Preglednica 7. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – predhodno necepljeni preskušanci in podskupina predhodno cepljenih preskušancev iz študije 13 – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Skupina cepiva (kot dodeljeno)				Primerjava skupin	
		Predhodno necepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg		Predhodno cepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg		Predhodno necepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg/ predhodno cepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	1 mesec	299	4373,4 (3757,1; 5090,9)	296	2915,7 (2462,4; 3452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Časovna točka vzorčenja[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95-% IZ[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95-% IZ[i])**	**Razlika %[j]**	**(95-% IZ[k])**
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	1 mesec	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in ustrezni 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših kvadratov in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi rezultati testa (log-lestvica), starostjo in skupino cepiva kot sospremenljivkami.
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
f. Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
g. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
h. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
i. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
j. Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
k. 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in starostno skupino (< mediana, ≥ mediana). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov in mediana starosti sta bili izračunani na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
l. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron JN.1

V analizi podskupine iz študije 13 so 212 preskušancev, starih 12 let in več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1, primerjali z 200 preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty Omicron JN.1, je bila 54,5 leta, populacijo pa je sestavljalo 69,3 % belcev in 23,1 % preskušancev

hispanskega/latinoameriškega porekla, 87,3 % jih je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 in 89,2 % jih je predhodno že prejelo cepivo proti COVID-19.

Nevtralizirajoči titri in serološki odziv proti različici omikron JN.1 oziroma omikron XBB.1.5 pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron JN.1 ali cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5, so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8. Geometrijski srednji titri in odstotek preskušancev s seroodzivom – Comirnaty JN.1 ali Comirnaty XBB.1.5 – preskušanci, stari 12 let in več – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[d]	Pred cepljenjem	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 mesec	212	2203,3 (1855,7; 2616,0)	199	1133,8 (950,7; 1352,2)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	Pred cepljenjem	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 mesec	212	2364,4 (1917,4; 2915,6)	200	2848,1 (2341,9; 3463,8)
Stopnja serološkega odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[d]	1 mesec	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	1 mesec	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica JN.1 seva omikron).
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
g. n = število preskušancev s seroloških odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron KP.2

V analizi podskupine iz študije 13 so 100 preskušancev, starih 18 let in več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron KP.2, primerjali s 194 preskušanci, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty Omicron KP.2, je bila 55,0 leta, populacijo pa je sestavljalo 75,0 % belcev in 15,0 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla, 91,0 % jih je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 in 90,0 % jih je predhodno že prejelo cepivo proti COVID-19.

Nevtralizirajoči titri in serološki odziv proti različici omikron KP.2 oziroma omikron JN.1 pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron KP.2 ali cepivo Comirnaty Omicron JN.1, so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9. Geometrijski srednji titri in odstotek preskušancev s seroodzivom – Comirnaty KP.2 ali Comirnaty JN.1 – preskušanci, stari 18 let in več – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Comirnaty Omicron KP.2 30 µg		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	Pred cepljenjem	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 mesec	100	2256,5 (1660,2; 3067,0)	194	873,3 (706,1; 1080,2)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	Pred cepljenjem	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 mesec	100	4319,5 (3280,7; 5687,2)	194	2088,6 (1743,9; 2501,5)
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	1 mesec	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	1 mesec	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica KP.2 seva omikron).
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica JN.1 seva omikron).
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
g. n = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

Prvotno odobreno cepivo Comirnaty

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

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

V 2./3. fazi študije 2 je bilo na podlagi podatkov, zbranih do 14. novembra 2020, enakomerno randomiziranih približno 44 000 preskušancev, ki so prejeli 2 odmerka prvotno odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19 ali placeba. Analize učinkovitosti so vključevale preskušance, ki so prejeli drugi odmerek cepiva v 19 do 42 dneh po prvem cepljenju. Večina (93,1 %) prejemnikov cepiva je drugi odmerek dobila od 19 do 23 dni po 1. odmerku. Načrtovano je do 24-mesečno spremljanje preskušancev po 2. odmerku za oceno varnosti in učinkovitosti proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci upoštevati, da je moralo pred cepljenjem proti gripi ali po njem miniti najmanj 14 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19. V klinični študiji so morali

preskušanci do zaključka študije upoštevati, da je moralo pred prejemom izdelkov iz krvi/plazme ali imunoglobulinov ali po tem miniti vsaj 60 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19.

Populacija za analizo primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je vključevala 36 621 preskušancev, starih 12 let ali več (18 242 v skupini, cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19, in 18 379 v skupini s placebom), ki niso imeli dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 znotraj 7 dni po prejemu 2. odmerka cepiva. Poleg tega je bilo 134 preskušancev starih od 16 do 17 let (66 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 68 v skupini, ki je prejela placebo), 1616 preskušancev pa je bilo starih 75 ali več (804 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 812 v skupini, ki je prejela placebo).

V času primarne analize učinkovitosti so preskušance spremljali glede simptomatskega COVID-19 skupaj 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebom.

Pomembnih kliničnih razlik v celokupni učinkovitosti cepiva pri preskušancih s tveganjem za hudo obliko COVID-19, vključno s tistimi z 1 ali več sočasnimi boleznimi, ki povečujejo tveganje za hudo obliko COVID-19 (npr. astma, indeks telesne mase (ITM) $\geq$ 30 kg/m^2, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 10.

Preglednica 10. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokazov okužbe pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan)

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNK cepivo proti COVID-19 N[a] = 18 198 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[e]**
Vsi preskušanci	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 do 64 let	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 let in starejši	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 let in starejši	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

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

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

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

Posodobljeni podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 11.

Preglednica 11. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan) med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

Podskupina	mRNK cepivo proti COVID-19 N[a] = 20 998 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[e]
Vsi preskušanci[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 do 64 let	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 let in starejši	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 let in starejši	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Preskušanci, ki niso imeli dokazov predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.
a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove

metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

f. Vključeni potrjeni primeri pri preskušancih, starih od 12 do 15 let: 0 v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19; 16 v skupini, ki je prejemala placebo.

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

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

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

Učinkovitost cepiva proti hudi obliki COVID-19 je od 13. marca 2021 predstavljena samo za preskušance s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje (preglednica 12), saj je bilo število primerov COVID-19 pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2 enako kot pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje tako v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 kot pri placebu.

Preglednica 12. Učinkovitost cepiva – prvi pojav hude oblike COVID-19 pri preskušancih s predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 ali brez nje na podlagi podatkov Agencije za hrano in zdravila (FDA - Food and Drug Administration)* po 1. odmerku ali od 7. dne po 2. odmerku med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

	mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1[a] čas spremljanja (n2[b])	**Placebo primeri n1[a] čas spremljanja (n2[b])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[c]**
Po 1. odmerku[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

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

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

c. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.
d. Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi 1. odmerka za vso razpoložljivo populacijo učinkovitosti (modificirana populacija z namenom zdravljenja), ki je vključevala vse randomizirane preskušance, ki so prejeli vsaj 1 odmerek študijske intervencije.
e. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 1. odmerka do konca obdobja spremljanja.
f. Učinkovitost, ocenjena na podlagi populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan), ki je vključevala vse primerne randomizirane preskušance, ki so prejeli vse odmerke študijske intervencije na podlagi randomizacije v vnaprej določenem oknu, in po presoji zdravnika nimajo drugih pomembnih odstopanj v protokolu.
g. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

Učinkovitost in imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let – po 2 odmerkih
V začetni analizi študije 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (kar predstavlja mediano trajanje spremljanja > 2 meseca po 2. odmerku) brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1005 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 978 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 16 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 75,3; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 78,1; 100,0).

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

V posodobljeni analizi učinkovitosti v študiji 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 87,5; 100,0).

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

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

Učinkovitost in imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih
Študija 3 je študija 1./2./3. faze, sestavljena iz odprtega dela za ugotavljanje odmerka cepiva (1. faza) in multicentričnega, večnacionalnega, randomiziranega, s fiziološko raztopino kot placebom nadzorovanega, za opazovalca slepega dela za oceno učinkovitosti (2./3. faza), v katero so bili vključeni preskušanci, stari od 5 do 11 let. Večina (94,4 %) randomiziranih prejemnikov cepiva je 19 do 23 dni po 1. odmerku prejela 2. odmerek.

Prvotni opisni rezultati učinkovitosti cepiva pri otrocih, starih od 5 do 11 let brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2, so predstavljeni v preglednici 13. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 niso opazili nobenega primera COVID-19 niti v skupini s cepivom niti v

skupini, ki je prejemala placebo.

Preglednica 13. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku: brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 2. odmerku – 2./3. faza – otroci, stari od 5 do 11 let v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2*			
	mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek Na = 1305 Primeri n1b Čas spremljanjac (n2d)	**Placebo Na = 663 Primeri n1b Čas spremljanjac (n2d)**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)**
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

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

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

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

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

GMR za NT50 SARS-CoV-2 1 mesec po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) v primerjavi s tistim pri mladih odraslih, starih od 16 do 25 let, je bil 1,04 (2-stranski 95-% IZ: 0,93; 1,18). Med preskušanci brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do 1 meseca po 2. odmerku je imelo 99,2 % otrok, starih od 5 do 11 let, in 99,2 % preskušancev, starih od 16 do 25 let,

seroodziv 1 mesec po 2. odmerku. Razlika v deležih preskušancev, ki so imeli seroodziv, med obema starostnima skupinama (otroci – mlajši odrasli), je bila 0,0 % (2-stranski 95-% IZ: -2,0 %, 2,2 %). Te informacije so predstavljene v preglednici 14.

Preglednica 14. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – preskušanci brez dokazov o okužbi do 1 mesec po 2. odmerku – podskupina za imunsko premostitev – 2./3. faza – populacija z možnostjo ovrednotenja imunogenosti

		mRNK cepivo proti COVID-19			
		10 µg/odmerek 5 do 11 let N[a] = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N[a] = 253	5 do 11 let/ 16 do 25 let	
	Časovna točka[b]	GMT[c] (95 % IZ[c])	GMT[c] (95 % IZ[c])	GMR[d] (95 % IZ[d])	Izpolnjen cilj imunske premostitve[e] (D/N)
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra[f] (GMT[c])	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka[b]	n[g] (%) (95-% IZ[h])	n[g] (%) (95-% IZ[h])	Razlika %[i] (95-% IZ[j])	Izpolnjen cilj imunske premostitve[k] (D/N)
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer[f]	1 mesec po 2. odmerku	262 (99,2) (973; 99,9)	251 (99,2) (972; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

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

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

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

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

k. Imunska premostitev, ki temelji na stopnji seroodziva, je dosežena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v seroodzivu večja od -10,0 %.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več – po poživitvenem odmerku
Vmesna analiza učinkovitosti študije 4, s placebom nadzorovane študije poživitvenega odmerka, izvedene pri približno 10 000 preskušancih, starih 16 let in več, ki so bili prej vključeni v študijo 2, je ovrednotila potrjene primere COVID-19, ki so se pojavili od najmanj 7 dni po poživitvenem cepljenju do presečnega datuma zbiranja podatkov 5. oktober 2021, kar predstavlja mediano 2,5 meseca spremljanja po poživitvenem odmerku. Poživitveni odmerek je bil uporabljen 5 do 13 mesecev (mediana 11 mesecev) po drugem odmerku. Ocenjena je bila učinkovitost poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty po primarni seriji glede na skupino s placebom, ki je prejela samo primarno serijo odmerkov.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več, brez predhodnega dokaza okužbe s SARS-CoV-2, je predstavljena v preglednici 15. Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih s predhodnimi dokazi okužbe s SARS-CoV-2 ali brez njih je bila 94,6 % (95-% interval zaupanja 88,5 % do 97,9 %), kar je podobno kot pri preskušancih brez dokazov o predhodni okužbi. Primarni primeri COVID-19, opaženi po 7 dneh po poživitvenem cepljenju, so bili 7 primarnih primerov v skupini, ki je dobila cepivo Comirnaty, in 124 primarnih primerov v skupini, ki je dobila placebo.

Preglednica 15. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem cepljenju – preskušanci, stari 16 let in več, brez dokazov okužbe – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N[a] = 4695 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4671 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Relativna učinkovitost cepiva[e] % (95-% IZ[f])**
Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po poživitvenem odmerku	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Relativna učinkovitost cepiva v skupini, ki je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (brez poživitvenega odmerka).
f. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za relativno učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper-Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj od. 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku
Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti.

Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnemu sevu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 16.

Preglednica 16. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost

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

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

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

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

Rezultati učinkovitosti cepiva po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 4 leta, so predstavljeni v preglednici 17.

Preglednica 17. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku – slepo obdobje spremljanja – preskušanci brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 3. odmerku – 2./3. faza – 6 mesecev do 4 leta starosti v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (po 3 odmerkih)

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

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 3. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson za UC je izpeljan na podlagi metode Clopper in Pearson, prilagojen za čas spremljanja.

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

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

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

50-% titre nevtralizirajočih protiteles (NT50) za SARS-CoV-2 so primerjali med podskupino imunogenosti preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 leta iz študije 3, 2./3. faze, 1 mesec po primarni seriji s 3 odmerki, in naključno izbrano podskupino preskušancev iz študije 2, 2./3. faze, starih od 16 do 25 let, 1 mesec po osnovni seriji z 2 odmerkoma, z uporabo mikronevtralizacijskega testa proti referenčnemu sevu (USA_WA1/2020).

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

zvišanja NT50 SARS-CoV-2 glede na stanje pred 1. odmerkom) v populaciji preskušancev brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost, do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 leta, ter do 1 meseca po 2. odmerku pri preskušancih, starih od 16 do 25 let. Predhodno določena merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za razliko v seroodzivu za obe starostni skupini (preglednica 18).

Preglednica 18. GMT (NT50) SARS-CoV-2 in odstotna razlika preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju – podskupina za imunsko premostitev - preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 leta (študija 3), 1 mesec po 3. odmerku in preskušanci, stari od 16 do 25 let (študija 2), 1 mesec po 2. odmerku – brez dokazov o okužbi s SARS CoV-2 – populacija imunogenosti, ki jo je mogoče oceniti

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

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

Opomba: Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov [(do 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu vzorca krvi)] predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. odmerku, 3. odmerku (študija 3) in 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3), virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek (študija 3), in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1 meseca po 2. odmerku (študija 2) ali do 1 meseca po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu krvi)] in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseženo ≥ 4-kratno povečanje od izhodišča (pred 1. odmerkom). Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

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

odmerku/časovni točki vzorčenja za GMT ter število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specificirano analizo tako pri izhodišču kot pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za stopnje seroloških odziva.
b. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
d. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi GMR, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
e. NT50 za SARS-CoV-2 je bil določen s testom virusne mikronevtralizacije SARS-CoV-2 mNeonGreen. Test uporablja fluorescenčni reporterski virus, pridobljen iz seva USA_WA1/2020, nevtralizacija virusa pa se odčita na monoslojih celic Vero. Vzorec NT50 je opredeljen kot recipročna razredčitev seruma, pri kateri se nevtralizira 50 % virusa.
f. n = število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja.
g. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
h. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let).
i. 2-stranski IZ, ki temelji na metodi Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izraženo v odstotkih.
j. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi stopnje seroodziva, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razliko deležev večja od -10,0 %, pod pogojem, da so bila izpolnjena merila za imunsko premostitev na podlagi GMR.

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

O učinkovitosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty (30 µg) pri posameznikih, ki so zaključili primarno cepljenje z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 (heterologni poživitveni odmerek), se sklepa iz podatkov o imunogenosti neodvisnega odprtega kliničnega preskušanja Nacionalnega inštituta za zdravje (NIH – National Institutes of Health) faze 1/2 (NCT04889209), ki so ga izvedli v ZDA. V tej študiji so odrasli (stari od 19 do 80 let), ki so zaključili primarno cepljenje s serijo 2 odmerkov cepiva družbe Moderna 100 µg (N = 51, povprečna starost 54 ± 17), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost 48 ± 14) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 µg (N = 50, povprečna starost 50 ± 18) vsaj 12 tednov pred vključitvijo, ki v anamnezi niso imeli poročila o okužbi s SARS-CoV-2, prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty (30 µg). Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje GMR nevtralizacijskih titrov po primarnih odmerkih cepiv družb Janssen, Moderna in cepiva Comirnaty.

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

Imunogenost pri nosečih preskušankah in dojenčkih, rojenih nosečim preskušankam – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty

Študija 9 je bila multinacionalna, s placebom nadzorovana, za opazovalca slepa študija faze 2/3, v katero so vključili noseče preskušanke, stare 18 let in več, ki so prejele 2 odmerka cepiva Comirnaty (n = 173) ali placeba (n = 173). Noseče preskušanke so 1. odmerek cepiva Comirnaty prejele med 24. in 34. tednom nosečnosti, drugi odmerek pa jih je večina (90,2 %) prejela od 19 do 23 dni po 1. odmerku.

Izvedena je bila opisna analiza imunogenosti pri nosečih preskušankah, ki so prejele cepivo Comirnaty v študiji 9, v primerjavi s primerjalno podskupino preskušank, ki niso bile noseče, iz študije 2, s katero so ocenili razmerje nevtralizirajočih GMT (GMR) 1 mesec po 2. odmerku. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty, v skupini nosečih preskušank v študiji 9 (n = 111) in preskušank, ki niso bile noseče, v študiji 2 (n = 114) je bila 30 let

(razpon od 18 do 44 let), ob izhodišču pa jih je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 37,8 % oziroma 3,5 %.

Med preskušankami brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do1 meseca po 2. odmerku je bila geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra 1 mesec po 2. odmerku pri nosečih preskušankah (študija 9) manjša kot pri preskušankah, ki niso bile noseče (študija 2) (razmerje GMT [GMR] je bilo 0,67 (95-% IZ: 0,50; 0,90)).

Med preskušankami z ali brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do1 meseca po 2. odmerku je bil glede na model prilagojeni GMT 1 mesec po 2. odmerku pri nosečih preskušankah podoben kot pri preskušankah, ki niso bile noseče (glede na model prilagojeno razmerje GMT [GMR] je bilo 0,95 (95-% IZ: 0,69; 1,30)). Glede na model prilagojeni GMT in GMR so izračunali na podlagi regresijskega modela s prilagoditvijo za starost in izhodiščne nevtralizirajoče titre.

Imunogenost pri imunokompromitiranih preskušancih (odraslih in otrocih)
Študija 10 je odprta študija faze 2b (n = 124), v katero so vključili imunokompromitirane preskušance, stare od 2 do < 18 let, ki prejemajo zdravljenje z imunomodulatorji ali so jim presadili čvrsti organ (v predhodnih 3 mesecih) in prejemajo imunosupresive ali so jim najmanj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo presadili kostni mozeg ali matične celice, in imunokompromitirane preskušance, stare 18 let in več, ki se zdravijo zaradi nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC – non-small cell lung cancer) ali kronične limfocitne levkemije (KLL), so na hemodializi zaradi sekundarne do končne odpovedi ledvic ali prejemajo zdravljenje z imunomodulatorji zaradi avtoimunske vnetne bolezni. Preskušanci so prejeli 4 starosti primerne odmerke cepiva Comirnaty (3 μg, 10 μg ali 30 μg); prva 2 odmerka so prejeli v razmaku 21 dni, tretji odmerek 28 dni po drugem odmerku in nato četrti odmerek od 3 do 6 mesecev po 3. odmerku.

Analiza podatkov o imunogenosti 1 mesec po 3. odmerku (26 preskušancev, starih od 2 do < 5 let, 56 preskušancev, starih od 5 do < 12 let, 11 preskušancev, starih od 12 do < 18 let, in 4 preskušanci, stari ≥ 18 let) in 1 mesec po 4. odmerku (16 preskušancev, starih od 2 do < 5 let, 31 preskušancev, starih od 5 do < 12 let, 6 preskušancev, starih od 12 do < 18 let, in 4 preskušanci, stari ≥ 18 let) pri populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, brez dokazov o predhodni okužbi, je pokazala imunski odziv, povzročen s cepivom. Opazili so, da so bili titri GMT 1 mesec po 3. odmerku znatno višji, se dodatno zvišali 1 mesec po 4. odmerku in ostali visoki še 6 mesecev po 4. odmerku v primerjavi z ravnmi, ki so jih pred cepljenjem v študiji opazili v vseh starostnih skupinah in podskupinah glede na bolezen.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Splošna toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Toksičnost za razmnoževanje

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
holesterol
trometamol
trometamolijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viale

Rok uporabnosti in pogoji shranjevanja neodprtih zamrznjenih vial in vial, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, se razlikujejo:

- zamrznjene viale imajo natisnjen datum EXP pri temperaturi od –90 °C do –60 °C;
- viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, imajo natisnjen datum EXP pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Potrdite rok uporabnosti in pogoje shranjevanja za posamezne viale.

Zamrznjene viale
Enoodmerne in večodmerne viale
Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.
Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mesecev, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.
Znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti lahko odtaljene (predhodno zamrznjene) viale shranjujete do

10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Postopek odtaljevanja

- Enoodmerne viale

Cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

- Večodmerne viale

Cepivo v pakiranju po 10 večodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale

10 tednov shranjevanja in prevoza pri temperaturi od 2 °C do 8 °C znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti.

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

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Ravnanje pri odstopanju od zahtevane temperature pri predhodno zamrznjenih vialah med shranjevanjem v hladilniku

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

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

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku

Večodmerne viale

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku).
12 mesecev, shranjene pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

Odprte viale

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

Steklene napolnjene injekcijske brizge

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku).
12 mesecev, shranjene pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zamrznjene viale

Enoodmerne zamrznjene viale in večodmerne zamrznjene viale shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, in steklene napolnjene injekcijske brizge

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, in steklene napolnjene injekcijske brizge shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Viale in napolnjene injekcijske brizge

Cepivo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Med shranjevanjem je treba čim bolj zmanjšati izpostavljenost sobni svetlobi, neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Preglednica 19. Vrsta ovojnine in vsebina cepiva Comirnaty LP.8.1

Oblika zdravila	**Vsebina**	**Vsebnik**	**Odmerek (odmerki) na vsebnik (glejte poglavji 4.2 in 6.6)**	**Velikost pakiranja**
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	Na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.	večodmerna viala (2,25 ml) (siva zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	10 vial
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	Na voljo v enoodmerni napolnjeni injekcijski brizgi z batnim zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (sintetična bromobutilna guma) brez igle.	injekcijska brizga iz stekla tipa I	1 odmerek po 0,3 ml	1 napolnjena injekcijska brizga ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	Na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.	enoodmerna viala (modra zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	10 vial
		večodmerna viala (2,25 ml) (modra zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	10 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rokovanje pred uporabo

Cepivo Comirnaty LP.8.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

Navodila za enoodmerne in večodmerne viale

- **Preverite**, ali ima viala:
  - **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več) ali
  - **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (otroci, stari od 6 mesecev do 11 let).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.

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

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku
- Neodprte viale shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C in z njo rokujete na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml
- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo:
  - **siva zaporka:** bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev;
  - **modra zaporka:** bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev.
- Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
  - Večodmerne viale

- Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
- Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty LP.8.1.
- Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Na večodmerno vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Navodila za steklene napolnjene injekcijske brizge

- Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge do 12 ur shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.
- Odstranite pokrovček konice, tako da ga počasi zasučete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne stresajte. Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Preglednica 20. Številke dovoljenj za promet z zdravilom Comirnaty LP.8.1

Oblika zdravila	**Vsebnik**	**Številka dovoljenja za promet z zdravilom**
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	večodmerne viale (zamrznjene)	EU/1/20/1528/045
	večodmerne viale (predhodno shranjene samo v hladilniku)	EU/1/20/1528/046
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	1 steklena napolnjena injekcijska brizga	EU/1/20/1528/051
	10 steklenih napolnjenih injekcijskih brizg	EU/1/20/1528/047
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerne viale	EU/1/20/1528/048
	večodmerne viale	EU/1/20/1528/049

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

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

1. IME ZDRAVILA

Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pred uporabo ne redčite.

Preglednica 1. Kakovostna in količinska sestava zdravila Comirnaty XFG

Oblika zdravila	**Vsebnik**	**Odmerek (odmerki) na vsebnik (glejte poglavji 4.2 in 6.6)**	**Vsebina na odmerek**
Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	večodmerna viala (2,25 ml) (siva zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	En odmerek (0,3 ml) vsebuje 30 mikrogramov mRNK, ki kodira XFG, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).
Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	napolnjena injekcijska brizga	1 odmerek po 0,3 ml	
Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerna viala (modra zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	En odmerek (0,3 ml) vsebuje 10 mikrogramov mRNK, ki kodira XFG, mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi, vdelano v lipidne nanodelce).
	večodmerna viala (2,25 ml) (modra zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje
Cepivo Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9).

Cepivo Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je bistra do nekoliko opalescentna disperzija (pH: 6,9–7,9).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty XFG disperzija za injiciranje je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2, pri posameznikih, starih 6 mesecev in več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki, stari 12 let ali več
Cepivo Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml za posameznike, stare 12 let in več, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let)
Cepivo Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml za otroke, stare od 5 do 11 let, ne glede na predhodni status cepljenja proti COVID-19 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19
Cepivo Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno kot primarna serija 2 odmerkov. Drugi odmerek je priporočljivo dati 8 tednov po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če otrok med odmerki primarne serije dopolni 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 10 mikrogramov.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, z zaključeno primarno serijo cepljenja proti COVID-19
Cepivo Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje intramuskularno v enkratnem odmerku.

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

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta, ki so prejeli 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 µg
Dajo se lahko dodatni odmerki cepiva Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek, da se zaključi primarna serija s 3 odmerki. Drugi odmerek se lahko da 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

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

Zamenljivost
Primarna serija cepljenja s cepivom Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek lahko vključuje katero koli prejšnje ali trenutno cepivo Comirnaty, vendar ne sme preseči skupnega števila odmerkov, zahtevanih za primarno cepljenje. Primarna serija se lahko da samo enkrat.

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

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

Starejša populacija
Odmerka pri starejših posameznikih, starih 65 let in več, ni treba prilagajati.

Način uporabe

Cepivo Comirnaty XFG disperzija za injiciranje je treba dati intramuskularno (glejte poglavje 6.6). Ne redčite pred uporabo.

Prednostno mesto je deltoidna mišica nadlakti.

Cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

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

Za varnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

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

Enoodmerne viale
Enoodmerne viale cepiva Comirnaty XFG vsebujejo 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.
- Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva Comirnaty XFG.
- Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Večodmerne viale
Večodmerne viale cepiva Comirnaty XFG vsebujejo 6 odmerkov po 0,3 ml cepiva. Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale. Ne glede na vrsto injekcijske brizge in igle:
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Napolnjene injekcijske brizge
- Ena enoodmerna napolnjena injekcijska brizga zdravila Comirnaty XFG vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml cepiva.
- Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Splošna priporočila

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

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

Miokarditis in perikarditis
Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis in perikarditis. Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških (glejte poglavje 4.8). Razpoložljivi podatki kažejo, da je v večini primerov prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere.

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

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

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

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

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

Imunokompromitirani posamezniki
Varnost in imunogenost so ocenili pri omejenem številu imunokompromitiranih posameznikov, vključno s tistimi, ki so prejemali imunosupresive (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Učinkovitost cepiva Comirnaty XFG bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

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

Omejitev učinkovitosti cepljenja
Kot pri vseh cepivih cepljenje s cepivom Comirnaty XFG morda ne ščiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepivo Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje je mogoče dati sočasno s cepivom proti sezonski gripi.

Pri posameznikih, starih 18 let in več, je cepivo Comirnaty XFG mogoče dati sočasno s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri posameznikih, starih 18 let in več, je cepivo Comirnaty XFG mogoče dati sočasno z rekombinantnim proteinskim cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV) brez adjuvansa.

Pri posameznikih, starih 65 let in več, je cepivo Comirnaty XFG mogoče dati sočasno z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa in cepivom proti gripi velike jakosti.

Različna cepiva za injiciranje je treba dati na različna mesta injiciranja.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje z drugimi cepivi niso proučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty XFG med nosečnostjo še niso na voljo.

Na voljo so podatki o uporabi cepiva Comirnaty pri nosečih preskušankah iz kliničnih študij, ki pa jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti). Veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo povečanja neželenih izidov nosečnosti. Čeprav so podatki o izidih nosečnosti po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod in poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). Na podlagi razpoložljivih podatkov pri drugih različicah cepiva se cepivo Comirnaty XFG lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty XFG med dojenjem še niso na voljo.

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

O varnosti cepiva Comirnaty XFG se sklepa na podlagi podatkov o varnosti za predhodna cepiva Comirnaty.

Prvotno odobreno cepivo Comirnaty
Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih primarne serije z odmerki 3 µg
V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 2176 dojenčkov (1458 s predhodno odobrenim cepivom Comirnaty 3 µg in 718 s placebom), starih od 6 do 23 mesecev.

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

Otroci, stari od 2 do 4 leta – po 3 odmerkih primarne serije z odmerki 3 µg
V analizi študije 3 (2./3. faze) je bilo 3541 otrok (2368 otrok s cepivom Comirnaty 3 µg in 1173 otrok s placebom), starih od 2 do 4 leta.

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

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih
V študiji 3 je skupno 3109 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo vsaj 1 odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty 10 mikrogramov, skupno 1538 otrok, starih od 5 do 11 let, pa je prejelo placebo. V času analize študije 3, 2./3. faze, s podatki do presečnega datuma 20. maja 2022, je bilo 2206 (1481 s cepivom Comirnaty 10 mikrogramov in 725 s placebom) otrok spremljanih ≥ 4 mesece po drugem odmerku v slepem obdobju spremljanja, nadzorovanem s placebom. Varnostna ocena študije 3 je v teku.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri preskušancih, starih 16 let ali več. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 80 %), utrujenost (> 50 %), glavobol (> 30 %), rdečina in oteklina na mestu injiciranja (≥ 20 %), mialgija, mrzlica in driska (> 10 %).

Otroci, stari od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku
V podskupini preskušancev iz študije 3 je skupno 2408 otrok, starih od 5 do 11 let, prejelo poživitveni odmerek cepiva Comirnaty 10 mikrogramov vsaj 5 mesecev (razpon od 5,3 do 19,4 meseca) po zaključku primarne serije. Analiza podskupine iz študije 3, 2./3. faze, temelji na podatkih, zbranih do presečnega datuma 28. februarja 2023 (mediani čas spremljanja 6,4 meseca).

Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po primarni seriji. Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let, po poživitvenem odmerku so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, mrzlica, rdečina na mestu injiciranja in oteklina (> 10 %).

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

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

Preskušanci, stari 16 let ali več – po 2 odmerkih
V študiji 2 je skupaj 22 026 preskušancev, starih 16 let ali več, prejelo vsaj en odmerek prvotno odobrenega cepiva Comirnaty in skupaj 22 021 preskušancev, starih 16 let ali več, je prejelo placebo (vključno s 138 oz. 145 mladostniki, starimi 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebom). Dva odmerka cepiva Comirnaty je prejelo skupno 20 519 preskušancev, starih 16 let ali več.

V času analize študije 2 s presečnim datumom za zbiranje podatkov 13. marec 2021 za s placebom nadzorovano slepo obdobje spremljanja do datumov razkritja preskušancev so skupaj 25 651 (58,2 %) preskušancev (13 031 v skupini s cepivom Comirnaty in 12 620 v skupini s placebom), starih 16 let in več, spremljali ≥ 4 mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15 111 (7704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10540 preskušancev (5327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5213 v skupini s placebom), starih 56 let ali več.

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku
Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 s 306 odraslimi, starimi od 18 do 55 let, ki so dokončali izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty približno 6 mesecev (razpon od 4,8 do 8,0 mesecev) po 2. odmerku. Na splošno so imeli preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek, mediani čas spremljanja 8,3 meseca (razpon od 1,1 do 8,5 meseca), 301 preskušanca pa so spremljali ≥ 6 mesecev po poživitvenem odmerku do presečnega datuma (22. november 2021).

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

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

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po naslednjih poživitvenih odmerkih
O varnosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 12 let in več, sklepajo iz podatkov o varnosti iz študij poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty pri preskušancih, starih 18 let in več.

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

V podskupini preskušancev iz študije 4 (3. faza) je 305 odraslih, starih > 55 let, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty, prejelo poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty 5 do 12 mesecev po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni (četrti) odmerek cepiva Comirnaty, so imeli mediani čas spremljanja vsaj 1,7 meseca do presečnega datuma zbiranja podatkov 16. maja 2022. Splošni varnostni profil poživitvenega (četrtega) odmerka cepiva Comirnaty je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po poživitvenem (tretjem) odmerku cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih > 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 40 %), glavobol (> 20 %), mialgija in mrzlica (> 10 %).

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

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron
Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po 2 odmerkih
V 2 skupinah študije 6 (faza 2/3, skupini 1 in 2) so 604 preskušanci, stari od 6 do 23 mesecev, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 8,5 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 6 do manj kot 23 mesecev, so bili zmanjšanje apetita, dremavost in razdražljivost (> 20 %) ter občutljivost na mestu injiciranja (> 10 %).

Dojenčki, stari od 6 do 23 mesecev – po vsaj 3 odmerkih
V 3 skupinah študije 6 (faza 1) je 95 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, prejelo vsaj 1 odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 33), 6 µg (n = 29) ali 10 µg (n = 33) v 0., 3. in 11. tednu. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 13 mesecev po tretjem odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, ki so prejeli serijo s 3 odmerki po 10 µg, so bili razdražljivost (> 60 %), dremavost (> 50 %), občutljivost na mestu injiciranja in zmanjšanje apetita (> 30 %), rdečina (> 20 %) in oteklina (> 10 %).

Otroci, stari od 2 do 4 leta – po enkratnem odmerku
V 2 skupinah študije 6 (faza 2/3, skupini 4 in 5) je 688 preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo enkratni odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta, so bili bolečina na mestu injiciranja in utrujenost (> 20 %) ter glavobol (> 10 %).

Otroci, stari od 5 do 11 let – po enkratnem odmerku
V podskupini študije 6 (podštudija E, faza 2/3) je 310 preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,4 meseca.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 40 %), utrujenost, glavobol in bolečine v mišicah (> 10 %).

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

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

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

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

Preskušanci, stari 12 let in več – po poživitvenem odmerku (četrtem ali poznejšem odmerku) cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 412 preskušancev, starih 12 let in več, ki so prejeli vsaj 3 odmerke odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19, prejelo poživitveni odmerek (četrti ali poznejši odmerek) cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 do 24,1 meseca po prejemu 3. odmerka. Preskušanci, ki so prejeli poživitveni odmerek (četrti ali poznejši odmerek) cepiva Comirnaty XBB.1.5, so imeli mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty.

Preskušanci, stari 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 311 preskušancev, starih 12 let in več, ki so bili ob izhodišču pozitivni za SARS-CoV-2 in predhodno še niso prejeli cepiva proti COVID-19, prejelo 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Preskušanci so imeli mediani čas spremljanja 6,4 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, driska, artralgija, mrzlica in oteklina na mestu injiciranja (> 10 %).

Preskušanci, stari 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron JN.1
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) je 216 preskušancev, starih 12 let in več, prejelo 1 odmerek

cepiva Comirnaty Omicron JN.1 in imelo mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron JN.1 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 60 %), utrujenost (> 30 %), glavobol (> 20 %), mialgija, mrzlica in oteklina na mestu injiciranja (> 10 %).

Preskušanci, stari 18 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron KP.2
V podskupini iz študije 13 (faza 2/3) sta 102 preskušanca, stara 18 let in več, prejela 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron KP.2 in imela mediani čas spremljanja 6,3 meseca.

Varnostni profil cepiva Comirnaty Omicron KP.2 je bil podoben splošnemu varnostnemu profilu cepiva Comirnaty. Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih so bili bolečina na mestu injiciranja (> 50 %), utrujenost (> 40 %), glavobol in mialgija (> 20 %).

Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij cepiva Comirnaty in izkušenj iz obdobja trženja cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju trženja, so navedeni spodaj v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do <1/10); občasni (≥ 1/1000 do <1/100); redki (≥ 1/10 000 do <1/1000); zelo redki (< 1/10 000); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki cepiva Comirnaty iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 6 mesecev ali več

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

	Pogosti	rdečina na mestu injiciranja[k]
	Občasni	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja
	Neznana pogostnost	obsežno otekanje cepljenega uda[g]; otekanje obraza[j]

a. Pri preskušancih, starih 5 let in več, so poročali o večji pogostnosti limfadenopatije po poživitvenem odmerku (≤ 2,8 %) kot po primarnih odmerkih cepiva (≤ 0,9 %).
b. Kategorija pogostnosti za izpuščaj je bila »pogosti« pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
c. Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
d. Kategorija pogostnosti za zmanjšan apetit je bila »zelo pogosti« pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev
e. Razdražljivost, občutljivost na mestu injiciranja in dremavost so se pojavile le pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev.
f. V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizi obraza poročali pri štirih preskušancih v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19. Obrazna paraliza je nastopila na 37. dan po 1. odmerku (preskušanec ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizi obraza.
g. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju trženja cepiva.
h. Velja za cepljeno roko.
i Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
j. V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.
k. Rdečina na mestu injiciranja se je pogosteje (zelo pogosto) pojavila pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 11 let, ter imunokompromitiranih preskušancih, starih 2 leti in več.
l. Večina primerov ni bila resna, bili so začasni.
m. Pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunokompromitiranih preskušancih, starih od 2 do 18 let, je bila kategorija pogostnosti za bruhanje »zelo pogosti«.

Posebne populacije

Dojenčki, rojeni nosečim preskušankam – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty
V študiji C4591015 (študija 9), ki je bila s placebom nadzorovana študija faze 2/3, so ocenili skupno 346 nosečih preskušank, ki so prejele cepivo Comirnaty (n = 173) ali placebo (n = 173). Dojenčke (n = 167 za cepivo Comirnaty oziroma n = 168 za placebo) so spremljali v obdobju do 6 mesecev. Varnostnih zadržkov, povezanih s cepljenjem mater s cepivom Comirnaty, niso ugotovili.

Imunokompromitirani preskušanci (odrasli in otroci)
V študiji C4591024 (študija 10) je skupno 124 imunokompromitiranih preskušancev, starih 2 leti in več, prejelo cepivo Comirnaty (glejte poglavje 5.1).

Varnost pri sočasnem dajanju cepiv

Sočasno dajanje s cepivom proti sezonski gripi
V študiji 8 faze 3 so primerjali udeležence, stare od 18 do 64 let, ki so prejeli cepivo Comirnaty sočasno s štirivalentnim inaktiviranim cepivom proti sezonski gripi (SIIV – seasonal inactivated influenza vaccine), ki mu je čez 1 mesec sledil placebo, ter udeležence, ki so prejeli inaktivirano cepivo proti gripi s placebom, čez 1 mesec pa samo cepivo Comirnaty (n = 553 do 564 udeležencev v vsaki skupini).

Sočasno dajanje s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom
V študiji 11 faze 3 (B7471026) so primerjali udeležence, stare 65 let in več, ki so prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty sočasno z 20-valentnim konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (20vPNC – 20-valent pneumococcal conjugate) (n = 187), ter udeležence, ki so prejeli samo cepivo Comirnaty (n = 185).

Sočasno dajanje z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa ali z rekombinantnim proteinskim cepivom proti RSV brez adjuvansa in cepivom proti gripi velike jakosti
V študiji 12 faze 1/2 (C5481001) so primerjali udeležence, stare 65 let in več, ki so sočasno prejeli cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in cepivo proti RSV v eni skupini ter cepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in cepivo proti RSV skupaj s štirivalentnim cepivom proti gripi (QIV – quadrivalent influenza vaccine) velike jakosti (n = 158) ali placebom (n = 157) v drugi skupini,

ter udeležence, ki so prejeli posamezna cepiva skupaj s placebom.

Opis izbranih neželenih učinkov

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

V dveh velikih evropski farmakoepidemioloških študijah so ocenili čezmerno tveganje pri mlajših moških po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Ena študija je pokazala, da je bilo v obdobju 7 dni po drugem odmerku približno 0,265 (95-% IZ: 0,255–0,275) dodatnih primerov miokarditisa pri 12–29 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami. V drugi študiji je v 28 dneh po drugem odmerku prišlo do 0,56 (95-% IZ: 0,37–0,74) dodatnih primerov miokarditisa pri 16–24 letnih moških na 10 000 v primerjavi z neizpostavljenimi osebami.

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih in v okviru izkušenj iz obdobja trženja so poročali o dajanju večjih odmerkov cepiva Comirnaty od priporočenih. Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju, podobni znanemu profilu neželenih učinkov cepiva Comirnaty.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BN01
Mehanizem delovanja

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

Učinkovitost

Cepivo Comirnaty, prilagojeno različici omikron
Imunogenost pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi podskupine iz študije 6 so 367 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg, primerjali z 234 preskušanci, starimi od 6 do

23 mesecev, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 64,6 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty 10 µg, in 64,5 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty 3 µg.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva pri preskušancih, ki so prejeli dva 10-µg odmerka, ter preskušancih, ki so prejeli tri 3-µg odmerke. Merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za stopnje seroodziva (preglednica 3).

Preglednica 3. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – podštudija A študije 6, faza 2/3, preskušanci v skupini 1 (1 mesec po 2. odmerku) v primerjavi s preskušanci v skupini 3 (1 mesec po 3. odmerku) – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Skupina 1 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Skupina 3 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Podštudija A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/3 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	367	8831,8 (7785,3; 10 018,9)	234	6026,8 (5192,4; 6995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

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

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).

b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.

c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.

d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših kvadratov za test (skupina 1 – skupina 3) in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi logaritemsko preoblikovanimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkami.

e. Neinferiornost na podlagi GMR je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ > 0,67 in točkovna ocena GMR ≥ 0,8.

f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.

g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.

h. Natančen 2-stranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

i. Prilagojena razlika v deležih na podlagi metode Miettinen in Nurminen s stratifikacijo glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana), izražena v odstotku (skupina 1 – skupina 3). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih

skupinah vseh preskušancev.

j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in izražen v odstotku.
k. Neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev – po 3 odmerkih cepiva Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi študije 6 (faza 1) je 57 preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, prejelo serijo s 3 odmerki cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 20), 6 µg (n = 19) ali 10 µg (n = 18), danimi v 0., 3. in 11. tednu. Podatke o imunogenosti po začetni seriji s 3 odmerki iz teh skupin so opisno primerjali za referenčni sev in sev omikron BA.4/BA.5 v primerjavi s primerjalno skupino iz preteklosti, v kateri so preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 leta, prejeli 3 odmerke enovalentnega cepiva Comirnaty Original 3 µg po podobnem razporedu.

Pri preskušancih v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, so bili opaženi titri GMT proti sevu omikron BA.4/BA.5 in referenčnemu sevu pri odmerkih 3 µg, 6 µg in 10 µg 1 mesec po 2. odmerku in 1 mesec po 3. odmerku na splošno podobni. Pri preskušancih so opazili visoke stopnje seroodziva (≥ 92,9 % pri sevu omikron BA.4/BA.5 oziroma referenčnih sevih) tako v skupini z odmerkom 3 µg, 6 µg kot 10 µg. Stopnje seroodziva so se zviševale z velikostjo odmerka, tako da so najvišje stopnje opazili v skupinah z odmerkoma 6 µg in 10 µg.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 pri predhodno necepljenih posameznikih
V analizi podskupine iz študije 6 so 470 preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, primerjali z 234 preskušanci, starimi od 6 do 23 mesecev, brez dokazov o okužbi z virusom SARS-CoV-2, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 93,4 % preskušancev, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty, in 64,5 % preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev, ki so prejeli tri 3-µg odmerke cepiva Comirnaty.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva pri preskušancih, starih od 2 do 4 leta, ki so prejeli enkratni 10-µg odmerek, ter preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev, brez dokazov o okužbi z virusom SARS-CoV-2, ki so prejeli tri 3-µg odmerke. Merilo imunske premostitve je bilo izpolnjeno za GMR, statistično merilo za stopnjo seroodziva (SRR – seroresponse rate) pa za malenkost ni bilo doseženo. Spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih preskušancev s seroodzivom je < -10 % (-11,92) (preglednica 4).

Preglednica 4. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – podštudija A študije 6, faza 2/3, preskušanci v skupini 4 (1 mesec po 1. odmerku) v primerjavi s preskušanci v skupini 3 (1 mesec po 3. odmerku) – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Skupina 4 v podštudiji A študije 6, starost od 2 do 4 leta, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Skupina 3 v podštudiji A študije 6, starost od 6 do 23 mesecev, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Podštudija A študije 6, starost od 2 do 4 leta, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/starost od 6 mesecev do 2 leti, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	470	6620,0 (5802,8; 7552,3)	53	5895,4 (4671,2; 7440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

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

Opomba: Brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2 do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih v skupini 3 je pomenilo, da so bili preskušanci negativni za N-vežoča protitelesa (serum) ob obisku za 1. odmerek in 1 mesec po obisku za 3. odmerek, imeli negativen izvid NAAT (nosni bris) ob obisku za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek ter ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred odvzemom vzorca krvi 1 mesec po 3. odmerku in v anamnezi niso imeli COVID-19.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (skupina 4: od 2 do 4 leta – skupina 3: od 6 do 23 mesecev) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
e. Neinferiornost na podlagi GMR je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ > 0,67 in točkovna ocena ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (skupina 4: od 2 do 4 leta – skupina 3: od 6 do 23 mesecev).
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izražen v odstotku.
k. Neinferiornost na podlagi razlike v stopnjah seroodziva je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih od 5 do 11 let – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5
V analizi podskupine iz študije 6 so 302 preskušanca, stara od 5 do 11 let, ki predhodno še nista bila cepljena s cepivom proti COVID-19 in sta prejela enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty XBB.1.5, primerjali s preskušanci, starimi od 12 do 82 let, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 30-µg odmerek cepiva Comirnaty XBB.1.5 v podskupini podštudije A študije 13. Ob izhodišču je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 98,9 % preskušancev, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso bili cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 10-µg odmerek cepiva Comirnaty, ter 99,3 % preskušancev, starih od 12 do 82 let, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19 in so prejeli enkratni 30-µg odmerek cepiva Comirnaty.

V primarnih analizah imunske premostitve so primerjali geometrijske srednje titre (z uporabo GMR) in stopnje seroodziva (opredeljene kot doseganje vsaj ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča) pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki predhodno še niso bili cepljeni, in preskušancih, starih 12 let ali več, ki so bili predhodno že cepljeni s cepivom proti COVID-19. Merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za stopnje seroodziva (preglednica 5).

Preglednica 5. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – preskušanci v podštudiji E študije 6 v primerjavi s preskušanci v podštudiji A študije 13 1 mesec po cepljenju v študiji – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

	Podštudija E študije 6, starost od 5 do 11 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Podštudija A študije 13, starost ≥ 12 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**		**Podštudija E študije 6, starost od 5 do 11 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/podštudija A študije 13, starost ≥ 12 let, cepivo Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	285	5930,5 (5283,8; 6656,4)	302	4006,4 (3438,3; 4668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**Razlika %[i]**	**(95-% IZ[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Okrajšave: GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of quantitation); NT50 = 50-% nevtralizirajoči titer; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).
Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseganje ≥ 4-kratnega povečanja od izhodišča. Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

a. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in ustrezni 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših

kvadratov za test (študija 6, starost od 5 do 11 let – študija 13, starost 12 let ali več) in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi logaritemsko preoblikovanimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkami.

e. Imunska premostitev je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67 in točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Ta vrednost je imenovalec za izračune odstotkov.
g. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski 95-% IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
i. Prilagojena razlika v deležih na podlagi metode Miettinen in Nurminen s stratifikacijo glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana), izražena v odstotku (študija 6, starost od 5 do 11 let – študija 13, starost 12 let ali več). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov je bila izračunana na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
j. 2-stranski 95-% IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in izražen v odstotku.
k. Imunska premostitev je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za prilagojeno razliko v odstotku preskušancev s seroodzivom večja od -10,0 %.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku (četrtem odmerku) s cepivoma Comirnaty in Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
V analizi podskupine iz študije 6 so 103 preskušanci, stari od 5 do 11 let, ki so predhodno prejeli primarno serijo z 2 odmerkoma in poživitveni odmerek s cepivom Comirnaty, prejeli poživitveni (četrti odmerek) cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati vključujejo podatke o imunogenosti iz podskupine preskušancev, starih od 5 do 11 let iz študije 3, ki so prejeli 3 odmerke cepiva Comirnaty. Pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli četrti odmerek cepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in preskušancih, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty, je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 57,3 % oz. 58,4 %.

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

Rezultati imunogenosti cepiva po poživitvenem odmerku pri preskušancih, starih od 5 do 11 let, so predstavljeni v preglednici 6.

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

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

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; GMR = razmerje geometrijskih sredin (geometric mean ratio); GMT = geometrijski srednji titer (geometric mean titer); LLOQ = spodnja meja kvantifikacije (lower limit of

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

a. Čas vzorčenja krvi, določen s protokolom.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob določeni časovni točki vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponentno razliko LS povprečij in ustreznih IZ na podlagi analize logaritemsko preoblikovanih nevtralizacijskih titrov z uporabo linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi nevtralizacijskimi titri, stanjem okužbe po izhodišču in skupino cepljenja kot sospremenljivkama.
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (izvorni sev [USA-WA1/2020, izoliran januarja 2020] in podrazličico BA.4/BA.5 seva omikron B.1.1.529).

Imunogenost pri predhodno necepljenih preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5

V analizi podskupine iz študije 13 so 302 predhodno necepljena preskušanca, stara 12 let in več, ki sta bila ob izhodišču pozitivna za SARS-CoV-2 in sta prejela 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, primerjali s preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Mediana starost predhodno necepljene populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, je bila 36,0 leta, populacijo pa je sestavljalo 62,6 % belcev in 50,7 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla. Mediana starost predhodno cepljene populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost (n = 296), je bila 55 let, populacijo pa je sestavljalo 79,4 % belcev in 18,6 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla.

Nevtralizirajoči titri proti različici omikron XBB.1.5 so se zviševali od izhodišča do 1 meseca po cepljenju v študiji in so bili višji pri preskušancih, ki so prejeli enkratni odmerek cepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, kot pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Dokazana je bila neinferiornost za razmerje geometrijskih sredin (GMR) nevtralizirajočih titrov proti različici omikron XBB.1.5 in razliko v serološkem odzivu na sev XBB.1.5 pri predhodno necepljenih preskušancih v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19 (preglednica 7).

Preglednica 7. Razmerje geometrijskih sredin in razlika v odstotkih med preskušanci s seroodzivom – predhodno necepljeni preskušanci in podskupina predhodno cepljenih preskušancev iz študije 13 – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Skupina cepiva (kot dodeljeno)				Primerjava skupin	
		Predhodno necepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg		Predhodno cepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg		Predhodno necepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg/ predhodno cepljeni preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 v odmerku 30 µg	
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**GMR[d] (95-% IZ[d])**	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	1 mesec	299	4373,4 (3757,1; 5090,9)	296	2915,7 (2462,4; 3452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Časovna točka vzorčenja[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95-% IZ[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95-% IZ[i])**	**Razlika %[j]**	**(95-% IZ[k])**
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer	1 mesec	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[l]

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in ustrezni 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo razlike v povprečjih najmanjših kvadratov in ustreznih IZ na podlagi linearnega regresijskega modela z izhodiščnimi rezultati testa (log-lestvica), starostjo in skupino cepiva kot sospremenljivkami.
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
f. Neinferiornost je ugotovljena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za GMR večja od 0,67.
g. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
h. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
i. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.
j. Razlika v deležih, izražena v odstotkih.
k. 2-stranski IZ na podlagi metode Miettinen in Nurminen, stratificiran glede na kategorijo nevtralizirajočega titra ob izhodišču (< mediana, ≥ mediana) in starostno skupino (< mediana, ≥ mediana). Mediana izhodiščnih nevtralizirajočih titrov in mediana starosti sta bili izračunani na podlagi združenih podatkov v 2 primerjalnih skupinah.
l. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v odstotkih pri preskušancih s seroodzivom > -10 %.

Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron JN.1

V analizi podskupine iz študije 13 so 212 preskušancev, starih 12 let in več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1, primerjali z 200 preskušanci, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 po najmanj 3 odmerkih mRNK cepiva proti COVID-19. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty Omicron JN.1, je bila 54,5 leta, populacijo pa je sestavljalo 69,3 % belcev in 23,1 % preskušancev

hispanskega/latinoameriškega porekla, 87,3 % jih je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 in 89,2 % jih je predhodno že prejelo cepivo proti COVID-19.

Nevtralizirajoči titri in serološki odziv proti različici omikron JN.1 oziroma omikron XBB.1.5 pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron JN.1 ali cepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5, so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8. Geometrijski srednji titri in odstotek preskušancev s seroodzivom – Comirnaty JN.1 ali Comirnaty XBB.1.5 – preskušanci, stari 12 let in več – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[d]	Pred cepljenjem	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 mesec	212	2203,3 (1855,7; 2616,0)	199	1133,8 (950,7; 1352,2)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	Pred cepljenjem	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 mesec	212	2364,4 (1917,4; 2915,6)	200	2848,1 (2341,9; 3463,8)
Stopnja serološkega odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[d]	1 mesec	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	1 mesec	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica JN.1 seva omikron).
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica XBB.1.5 seva omikron).
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
g. n = število preskušancev s seroloških odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

Imunogenost pri preskušancih, starih 12 let in več – po enkratnem odmerku cepiva Comirnaty Omicron KP.2

V analizi podskupine iz študije 13 so 100 preskušancev, starih 18 let in več, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron KP.2, primerjali s 194 preskušanci, ki so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty Omicron JN.1. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty Omicron KP.2, je bila 55,0 leta, populacijo pa je sestavljalo 75,0 % belcev in 15,0 % preskušancev hispanskega/latinoameriškega porekla, 91,0 % jih je bilo ob izhodišču pozitivnih za SARS-CoV-2 in 90,0 % jih je predhodno že prejelo cepivo proti COVID-19.

Nevtralizirajoči titri in serološki odziv proti različici omikron KP.2 oziroma omikron JN.1 pri preskušancih, ki so prejeli cepivo Comirnaty Omicron KP.2 ali cepivo Comirnaty Omicron JN.1, so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9. Geometrijski srednji titri in odstotek preskušancev s seroodzivom – Comirnaty KP.2 ali Comirnaty JN.1 – preskušanci, stari 18 let in več – populacija, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost

		Comirnaty Omicron KP.2 30 µg		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg	
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT)	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95-% IZ[c])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	Pred cepljenjem	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 mesec	100	2256,5 (1660,2; 3067,0)	194	873,3 (706,1; 1080,2)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	Pred cepljenjem	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 mesec	100	4319,5 (3280,7; 5687,2)	194	2088,6 (1743,9; 2501,5)
Stopnja seroloških odziva za 50-% nevtralizirajoči titer	**Časovna točka vzorčenja[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95-% IZ[h])**
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	1 mesec	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	1 mesec	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test v danem času vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica KP.2 seva omikron).
e. Stopnje NT50 SARS-CoV-2 so bile določene s potrjeno platformo testa s 384 vdolbinicami (podrazličica JN.1 seva omikron).
f. N = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specifičen test tako v času pred cepljenjem kot v danem času vzorčenja. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
g. n = število preskušancev s serološkim odzivom za specifičen test v dani časovni točki vzorčenja.
h. Natančen dvostranski IZ na podlagi Clopper-Pearsonove metode.

Prvotno odobreno cepivo Comirnaty

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

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

V 2./3. fazi študije 2 je bilo na podlagi podatkov, zbranih do 14. novembra 2020, enakomerno randomiziranih približno 44 000 preskušancev, ki so prejeli 2 odmerka prvotno odobrenega mRNK cepiva proti COVID-19 ali placeba. Analize učinkovitosti so vključevale preskušance, ki so prejeli drugi odmerek cepiva v 19 do 42 dneh po prvem cepljenju. Večina (93,1 %) prejemnikov cepiva je drugi odmerek dobila od 19 do 23 dni po 1. odmerku. Načrtovano je do 24-mesečno spremljanje preskušancev po 2. odmerku za oceno varnosti in učinkovitosti proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci upoštevati, da je moralo pred cepljenjem proti gripi ali po njem miniti najmanj 14 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19. V klinični študiji so morali

preskušanci do zaključka študije upoštevati, da je moralo pred prejemom izdelkov iz krvi/plazme ali imunoglobulinov ali po tem miniti vsaj 60 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19.

Populacija za analizo primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je vključevala 36 621 preskušancev, starih 12 let ali več (18 242 v skupini, cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19, in 18 379 v skupini s placebom), ki niso imeli dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 znotraj 7 dni po prejemu 2. odmerka cepiva. Poleg tega je bilo 134 preskušancev starih od 16 do 17 let (66 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 68 v skupini, ki je prejela placebo), 1616 preskušancev pa je bilo starih 75 ali več (804 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 812 v skupini, ki je prejela placebo).

V času primarne analize učinkovitosti so preskušance spremljali glede simptomatskega COVID-19 skupaj 2214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2222 oseb-let v skupini s placebom.

Pomembnih kliničnih razlik v celokupni učinkovitosti cepiva pri preskušancih s tveganjem za hudo obliko COVID-19, vključno s tistimi z 1 ali več sočasnimi boleznimi, ki povečujejo tveganje za hudo obliko COVID-19 (npr. astma, indeks telesne mase (ITM) $\geq$ 30 kg/m^2, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, hipertenzija), niso opazili.

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 10.

Preglednica 10. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokazov okužbe pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan)

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	**mRNK cepivo proti COVID-19 N[a] = 18 198 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[e]**
Vsi preskušanci	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 do 64 let	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 let in starejši	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 let in starejši	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

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

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

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

Posodobljeni podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 11.

Preglednica 11. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2* pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan) med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

Podskupina	mRNK cepivo proti COVID-19 N[a] = 20 998 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[e]
Vsi preskušanci[f]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 do 64 let	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 let in starejši	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 let in starejši	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

* Preskušanci, ki niso imeli dokazov predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. obisku in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob 1. in 2. obisku), in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku pred 7. dnem po 2. odmerku, so bili vključeni v analizo.
a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove

metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

f. Vključeni potrjeni primeri pri preskušancih, starih od 12 do 15 let: 0 v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19; 16 v skupini, ki je prejemala placebo.

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

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

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

Učinkovitost cepiva proti hudi obliki COVID-19 je od 13. marca 2021 predstavljena samo za preskušance s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje (preglednica 12), saj je bilo število primerov COVID-19 pri preskušancih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2 enako kot pri preskušancih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje tako v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 kot pri placebu.

Preglednica 12. Učinkovitost cepiva – prvi pojav hude oblike COVID-19 pri preskušancih s predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 ali brez nje na podlagi podatkov Agencije za hrano in zdravila (FDA - Food and Drug Administration)* po 1. odmerku ali od 7. dne po 2. odmerku med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja

	mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1[a] čas spremljanja (n2[b])	**Placebo primeri n1[a] čas spremljanja (n2[b])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)[c]**
Po 1. odmerku[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

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

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

c. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.
d. Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi 1. odmerka za vso razpoložljivo populacijo učinkovitosti (modificirana populacija z namenom zdravljenja), ki je vključevala vse randomizirane preskušance, ki so prejeli vsaj 1 odmerek študijske intervencije.
e. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 1. odmerka do konca obdobja spremljanja.
f. Učinkovitost, ocenjena na podlagi populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan), ki je vključevala vse primerne randomizirane preskušance, ki so prejeli vse odmerke študijske intervencije na podlagi randomizacije v vnaprej določenem oknu, in po presoji zdravnika nimajo drugih pomembnih odstopanj v protokolu.
g. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

Učinkovitost in imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let – po 2 odmerkih
V začetni analizi študije 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let (kar predstavlja mediano trajanje spremljanja > 2 meseca po 2. odmerku) brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1005 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 978 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 16 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 75,3; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1110 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 78,1; 100,0).

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

V posodobljeni analizi učinkovitosti v študiji 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1057 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 1030 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 28 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 86,8; 100,0) v obdobju, ko je bil prevladujoči krožeči sev različica alfa. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1119, ki so prejeli cepivo, in 30 primerov pri 1109 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 87,5; 100,0).

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

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

Učinkovitost in imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) – po 2 odmerkih
Študija 3 je študija 1./2./3. faze, sestavljena iz odprtega dela za ugotavljanje odmerka cepiva (1. faza) in multicentričnega, večnacionalnega, randomiziranega, s fiziološko raztopino kot placebom nadzorovanega, za opazovalca slepega dela za oceno učinkovitosti (2./3. faza), v katero so bili vključeni preskušanci, stari od 5 do 11 let. Večina (94,4 %) randomiziranih prejemnikov cepiva je 19 do 23 dni po 1. odmerku prejela 2. odmerek.

Prvotni opisni rezultati učinkovitosti cepiva pri otrocih, starih od 5 do 11 let brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2, so predstavljeni v preglednici 13. Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 niso opazili nobenega primera COVID-19 niti v skupini s cepivom niti v

skupini, ki je prejemala placebo.

Preglednica 13. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku: brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 2. odmerku – 2./3. faza – otroci, stari od 5 do 11 let v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let, brez dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2*			
	mRNK cepivo proti COVID-19 10 µg/odmerek N[a] = 1305 Primeri n1[b] Čas spremljanja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Primeri n1[b] Čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)**
Otroci, stari od 5 do 11 let	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.

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

c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

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

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

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

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

GMR za NT50 SARS-CoV-2 1 mesec po 2. odmerku pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj. od 5 do manj kot 12 let) v primerjavi s tistim pri mladih odraslih, starih od 16 do 25 let, je bil 1,04 (2-stranski 95-% IZ: 0,93; 1,18). Med preskušanci brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do 1 meseca po 2. odmerku je imelo 99,2 % otrok, starih od 5 do 11 let, in 99,2 % preskušancev, starih od 16 do 25 let,

seroodziv 1 mesec po 2. odmerku. Razlika v deležih preskušancev, ki so imeli seroodziv, med obema starostnima skupinama (otroci – mlajši odrasli), je bila 0,0 % (2-stranski 95-% IZ: -2,0 %, 2,2 %). Te informacije so predstavljene v preglednici 14.

Preglednica 14. Povzetek razmerja geometrijskih sredin za 50-odstotni nevtralizirajoči titer in razlika v odstotkih preskušancev s seroodzivom – primerjava otrok, starih od 5 do 11 let (študija 3) s preskušanci, starimi od 16 do 25 let (študija 2) – preskušanci brez dokazov o okužbi do 1 mesec po 2. odmerku – podskupina za imunsko premostitev – 2./3. faza – populacija z možnostjo ovrednotenja imunogenosti

		mRNK cepivo proti COVID-19			
		10 µg/odmerek 5 do 11 let N[a] = 264	30 µg/odmerek 16 do 25 let N[a] = 253	5 do 11 let/ 16 do 25 let	
	Časovna točka[b]	GMT[c] (95 % IZ[c])	GMT[c] (95 % IZ[c])	GMR[d] (95 % IZ[d])	Izpolnjen cilj imunske premostitve[e] (D/N)
Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra[f] (GMT[c])	1 mesec po 2. odmerku	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Časovna točka[b]	n[g] (%) (95-% IZ[h])	n[g] (%) (95-% IZ[h])	Razlika %[i] (95-% IZ[j])	Izpolnjen cilj imunske premostitve[k] (D/N)
Stopnja seroloških odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer[f]	1 mesec po 2. odmerku	262 (99,2) (973; 99,9)	251 (99,2) (972; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

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

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

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

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

k. Imunska premostitev, ki temelji na stopnji seroodziva, je dosežena, če je spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v seroodzivu večja od -10,0 %.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več – po poživitvenem odmerku
Vmesna analiza učinkovitosti študije 4, s placebom nadzorovane študije poživitvenega odmerka, izvedene pri približno 10 000 preskušancih, starih 16 let in več, ki so bili prej vključeni v študijo 2, je ovrednotila potrjene primere COVID-19, ki so se pojavili od najmanj 7 dni po poživitvenem cepljenju do presečnega datuma zbiranja podatkov 5. oktober 2021, kar predstavlja mediano 2,5 meseca spremljanja po poživitvenem odmerku. Poživitveni odmerek je bil uporabljen 5 do 13 mesecev (mediana 11 mesecev) po drugem odmerku. Ocenjena je bila učinkovitost poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty po primarni seriji glede na skupino s placebom, ki je prejela samo primarno serijo odmerkov.

Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih, starih 16 let in več, brez predhodnega dokaza okužbe s SARS-CoV-2, je predstavljena v preglednici 15. Relativna učinkovitost cepiva pri preskušancih s predhodnimi dokazi okužbe s SARS-CoV-2 ali brez njih je bila 94,6 % (95-% interval zaupanja 88,5 % do 97,9 %), kar je podobno kot pri preskušancih brez dokazov o predhodni okužbi. Primarni primeri COVID-19, opaženi po 7 dneh po poživitvenem cepljenju, so bili 7 primarnih primerov v skupini, ki je dobila cepivo Comirnaty, in 124 primarnih primerov v skupini, ki je dobila placebo.

Preglednica 15. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem cepljenju – preskušanci, stari 16 let in več, brez dokazov okužbe – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost

Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po poživitvenem odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N[a] = 4695 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4671 primeri n1[b] čas spremljanja[c] (n2[d])**	**Relativna učinkovitost cepiva[e] % (95-% IZ[f])**
Prvi pojav COVID-19 od 7. dneva po poživitvenem odmerku	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. Relativna učinkovitost cepiva v skupini, ki je prejela poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (brez poživitvenega odmerka).
f. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za relativno učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper-Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.

Imunogenost pri otrocih, starih od 5 do 11 let (tj od. 5 do manj kot 12 let) – po poživitvenem odmerku
Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty so dali 401 naključno izbranim preskušancem v študiji 3. O učinkovitosti poživitvenega odmerka pri starosti od 5 do 11 let se sklepa na podlagi imunogenosti.

Imunogenost pri tej skupini je bila ocenjena s pomočjo NT50 proti referenčnemu sevu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analize NT50 1 mesec po poživitvenem odmerku so v primerjavi z analizami pred poživitvenim odmerkom pokazale pomembno povišanje GMT pri posameznikih, starih od 5 do 11 let, ki niso imeli serološkega ali virološkega dokaza pretekle okužbe s SARS-CoV-2 do 1 mesec po 2. odmerku in poživitvenem odmerku. Ta analiza je povzeta v preglednici 16.

Preglednica 16. Povzetek geometrijskih srednjih titrov – NT50 – preskušanci brez dokazane okužbe – 2./3. faza – nabor preskušancev za oceno imunogenosti – starost od 5 do 11 let – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost

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

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

a. S protokolom določen čas za odvzem vzorcev krvi.
b. n = Število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati določenega testa ob danem odmerku/časovni točki vzorčenja.
c. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
d. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (1 mesec po poživitvenem odmerku minus 1 mesec po 2. odmerku) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).

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

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

Rezultati učinkovitosti cepiva po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 mesecev do 4 leta, so predstavljeni v preglednici 17.

Preglednica 17. Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 3. odmerku – slepo obdobje spremljanja – preskušanci brez dokazov o okužbi pred 7. dnem po 3. odmerku – 2./3. faza – 6 mesecev do 4 leta starosti v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (po 3 odmerkih)

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

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

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

a. N = število preskušancev v specificirani skupini.
b. n1 = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
c. Skupni čas spremljanja pri 1000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 3. odmerku do konca obdobja spremljanja.
d. n2 = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
e. 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson za UC je izpeljan na podlagi metode Clopper in Pearson, prilagojen za čas spremljanja.

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

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

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

50-% titre nevtralizirajočih protiteles (NT50) za SARS-CoV-2 so primerjali med podskupino imunogenosti preskušancev, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 leta iz študije 3, 2./3. faze, 1 mesec po primarni seriji s 3 odmerki, in naključno izbrano podskupino preskušancev iz študije 2, 2./3. faze, starih od 16 do 25 let, 1 mesec po osnovni seriji z 2 odmerkoma, z uporabo mikronevtralizacijskega testa proti referenčnemu sevu (USA_WA1/2020).

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

zvišanja NT50 SARS-CoV-2 glede na stanje pred 1. odmerkom) v populaciji preskušancev brez dokazov o predhodni okužbi z virusom SARS-CoV-2, pri kateri je mogoče oceniti imunogenost, do 1 meseca po 3. odmerku pri preskušancih, starih od 6 do 23 mesecev in od 2 do 4 leta, ter do 1 meseca po 2. odmerku pri preskušancih, starih od 16 do 25 let. Predhodno določena merila imunske premostitve so bila izpolnjena tako za GMR kot za razliko v seroodzivu za obe starostni skupini (preglednica 18).

Preglednica 18. GMT (NT50) SARS-CoV-2 in odstotna razlika preskušancev s seroodzivom 1 mesec po cepljenju – podskupina za imunsko premostitev - preskušanci, stari od 6 mesecev do 4 leta (študija 3), 1 mesec po 3. odmerku in preskušanci, stari od 16 do 25 let (študija 2), 1 mesec po 2. odmerku – brez dokazov o okužbi s SARS CoV-2 – populacija imunogenosti, ki jo je mogoče oceniti

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

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

Opomba: Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov [(do 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu vzorca krvi)] predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] ob 1. odmerku, 3. odmerku (študija 3) in 1 mesec po 2. odmerku (študija 2) ali 1 mesec po 3. odmerku (študija 3), virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris] ob študijskih obiskih za 1. odmerek, 2. odmerek in 3. odmerek (študija 3), in so imeli negativni izvid NAAT [nosni bris] ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1 meseca po 2. odmerku (študija 2) ali do 1 meseca po 3. odmerku (študija 3) ob odvzemu krvi)] in v anamnezi niso imeli COVID-19, so bili vključeni v analizo.

Opomba: Seroodziv je opredeljen kot doseženo ≥ 4-kratno povečanje od izhodišča (pred 1. odmerkom). Če je izhodiščna meritev pod LLOQ, se rezultat testa po cepljenju ≥ 4 × LLOQ šteje za seroodziv.

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

odmerku/časovni točki vzorčenja za GMT ter število preskušancev z veljavnimi in določljivimi rezultati testa za specificirano analizo tako pri izhodišču kot pri danem odmerku/časovni točki vzorčenja za stopnje seroloških odziva.
b. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na 0,5 × LLOQ.
c. GMR in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnih razlik logaritmov titrov (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let) in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
d. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi GMR, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razmerje GMR večja od 0,67 in je točkovna ocena GMR ≥ 0,8.
e. NT50 za SARS-CoV-2 je bil določen s testom virusne mikronevtralizacije SARS-CoV-2 mNeonGreen. Test uporablja fluorescenčni reporterski virus, pridobljen iz seva USA_WA1/2020, nevtralizacija virusa pa se odčita na monoslojih celic Vero. Vzorec NT50 je opredeljen kot recipročna razredčitev seruma, pri kateri se nevtralizira 50 % virusa.
f. n = število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja.
g. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
h. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (mlajša starostna skupina minus skupina od 16 do 25 let).
i. 2-stranski IZ, ki temelji na metodi Miettinen in Nurminen za razliko v deležih, izraženo v odstotkih.
j. Za vsako mlajšo starostno skupino (2 do 4 leta, 6 do 23 mesecev) velja, da obstaja imunska premostitev na podlagi stopnje seroodziva, če je spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razliko deležev večja od -10,0 %, pod pogojem, da so bila izpolnjena merila za imunsko premostitev na podlagi GMR.

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

O učinkovitosti poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty (30 µg) pri posameznikih, ki so zaključili primarno cepljenje z drugim odobrenim cepivom proti COVID-19 (heterologni poživitveni odmerek), se sklepa iz podatkov o imunogenosti neodvisnega odprtega kliničnega preskušanja Nacionalnega inštituta za zdravje (NIH – National Institutes of Health) faze 1/2 (NCT04889209), ki so ga izvedli v ZDA. V tej študiji so odrasli (stari od 19 do 80 let), ki so zaključili primarno cepljenje s serijo 2 odmerkov cepiva družbe Moderna 100 µg (N = 51, povprečna starost 54 ± 17), enkratnim odmerkom cepiva družbe Janssen (N = 53, povprečna starost 48 ± 14) ali serijo 2 odmerkov cepiva Comirnaty 30 µg (N = 50, povprečna starost 50 ± 18) vsaj 12 tednov pred vključitvijo, ki v anamnezi niso imeli poročila o okužbi s SARS-CoV-2, prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty (30 µg). Poživitveni odmerek cepiva Comirnaty je povzročil 36-, 12- in 20-kratno povečanje GMR nevtralizacijskih titrov po primarnih odmerkih cepiv družb Janssen, Moderna in cepiva Comirnaty.

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

Imunogenost pri nosečih preskušankah in dojenčkih, rojenih nosečim preskušankam – po 2 odmerkih cepiva Comirnaty

Študija 9 je bila multinacionalna, s placebom nadzorovana, za opazovalca slepa študija faze 2/3, v katero so vključili noseče preskušanke, stare 18 let in več, ki so prejele 2 odmerka cepiva Comirnaty (n = 173) ali placeba (n = 173). Noseče preskušanke so 1. odmerek cepiva Comirnaty prejele med 24. in 34. tednom nosečnosti, drugi odmerek pa jih je večina (90,2 %) prejela od 19 do 23 dni po 1. odmerku.

Izvedena je bila opisna analiza imunogenosti pri nosečih preskušankah, ki so prejele cepivo Comirnaty v študiji 9, v primerjavi s primerjalno podskupino preskušank, ki niso bile noseče, iz študije 2, s katero so ocenili razmerje nevtralizirajočih GMT (GMR) 1 mesec po 2. odmerku. Mediana starost populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost in ki je prejela cepivo Comirnaty, v skupini nosečih preskušank v študiji 9 (n = 111) in preskušank, ki niso bile noseče, v študiji 2 (n = 114) je bila 30 let

(razpon od 18 do 44 let), ob izhodišču pa jih je bilo za SARS-CoV-2 pozitivnih 37,8 % oziroma 3,5 %.

Med preskušankami brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do1 meseca po 2. odmerku je bila geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra 1 mesec po 2. odmerku pri nosečih preskušankah (študija 9) manjša kot pri preskušankah, ki niso bile noseče (študija 2) (razmerje GMT [GMR] je bilo 0,67 (95-% IZ: 0,50; 0,90)).

Med preskušankami z ali brez predhodnih dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 do1 meseca po 2. odmerku je bil glede na model prilagojeni GMT 1 mesec po 2. odmerku pri nosečih preskušankah podoben kot pri preskušankah, ki niso bile noseče (glede na model prilagojeno razmerje GMT [GMR] je bilo 0,95 (95-% IZ: 0,69; 1,30)). Glede na model prilagojeni GMT in GMR so izračunali na podlagi regresijskega modela s prilagoditvijo za starost in izhodiščne nevtralizirajoče titre.

Imunogenost pri imunokompromitiranih preskušancih (odraslih in otrocih)
Študija 10 je odprta študija faze 2b (n = 124), v katero so vključili imunokompromitirane preskušance, stare od 2 do < 18 let, ki prejemajo zdravljenje z imunomodulatorji ali so jim presadili čvrsti organ (v predhodnih 3 mesecih) in prejemajo imunosupresive ali so jim najmanj 6 mesecev pred vključitvijo v študijo presadili kostni mozeg ali matične celice, in imunokompromitirane preskušance, stare 18 let in več, ki se zdravijo zaradi nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC – non-small cell lung cancer) ali kronične limfocitne levkemije (KLL), so na hemodializi zaradi sekundarne do končne odpovedi ledvic ali prejemajo zdravljenje z imunomodulatorji zaradi avtoimunske vnetne bolezni. Preskušanci so prejeli 4 starosti primerne odmerke cepiva Comirnaty (3 μg, 10 μg ali 30 μg); prva 2 odmerka so prejeli v razmaku 21 dni, tretji odmerek 28 dni po drugem odmerku in nato četrti odmerek od 3 do 6 mesecev po 3. odmerku.

Analiza podatkov o imunogenosti 1 mesec po 3. odmerku (26 preskušancev, starih od 2 do < 5 let, 56 preskušancev, starih od 5 do < 12 let, 11 preskušancev, starih od 12 do < 18 let, in 4 preskušanci, stari ≥ 18 let) in 1 mesec po 4. odmerku (16 preskušancev, starih od 2 do < 5 let, 31 preskušancev, starih od 5 do < 12 let, 6 preskušancev, starih od 12 do < 18 let, in 4 preskušanci, stari ≥ 18 let) pri populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, brez dokazov o predhodni okužbi, je pokazala imunski odziv, povzročen s cepivom. Opazili so, da so bili titri GMT 1 mesec po 3. odmerku znatno višji, se dodatno zvišali 1 mesec po 4. odmerku in ostali visoki še 6 mesecev po 4. odmerku v primerjavi z ravnmi, ki so jih pred cepljenjem v študiji opazili v vseh starostnih skupinah in podskupinah glede na bolezen.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Splošna toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Toksičnost za razmnoževanje

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradekilacetamid (ALC-0159)
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
holesterol
trometamol
trometamolijev klorid
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viale

Rok uporabnosti in pogoji shranjevanja neodprtih zamrznjenih vial in vial, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, se razlikujejo:

- zamrznjene viale imajo natisnjen datum EXP pri temperaturi od –90 °C do –60 °C;
- viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, imajo natisnjen datum EXP pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Potrdite rok uporabnosti in pogoje shranjevanja za posamezne viale.

Zamrznjene viale
Enoodmerne in večodmerne viale
Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.
Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

18 mesecev, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.
Znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti lahko odtaljene (predhodno zamrznjene) viale shranjujete do

10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Postopek odtaljevanja

- Enoodmerne viale

Cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

- Večodmerne viale

Cepivo v pakiranju po 10 večodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale

10 tednov shranjevanja in prevoza pri temperaturi od 2 °C do 8 °C znotraj 18-mesečnega roka uporabnosti.

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

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Ravnanje pri odstopanju od zahtevane temperature pri predhodno zamrznjenih vialah med shranjevanjem v hladilniku

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

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

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku

Večodmerne viale

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku).
12 mesecev, shranjene pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

Odprte viale

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

Steklene napolnjene injekcijske brizge

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku).
12 mesecev, shranjene pri temperaturi 2 °C do 8 °C.

Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zamrznjene viale

Enoodmerne zamrznjene viale in večodmerne zamrznjene viale shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, in steklene napolnjene injekcijske brizge

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku, in steklene napolnjene injekcijske brizge shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Viale in napolnjene injekcijske brizge

Cepivo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Med shranjevanjem je treba čim bolj zmanjšati izpostavljenost sobni svetlobi, neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Preglednica 19. Vrsta ovojnine in vsebina cepiva Comirnaty XFG

Oblika zdravila	**Vsebina**	**Vsebnik**	**Odmerek (odmerki) na vsebnik (glejte poglavji 4.2 in 6.6)**	**Velikost pakiranja**
Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	Na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.	večodmerna viala (2,25 ml) (siva zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	10 vial
Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	Na voljo v enoodmerni napolnjeni injekcijski brizgi z batnim zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (sintetična bromobutilna guma) brez igle.	injekcijska brizga iz stekla tipa I	1 odmerek po 0,3 ml	1 napolnjena injekcijska brizga ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg
Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	Na voljo v 2-ml prozorni viali (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.	enoodmerna viala (modra zaporka)	1 odmerek po 0,3 ml	10 vial
		večodmerna viala (2,25 ml) (modra zaporka)	6 odmerkov po 0,3 ml	10 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rokovanje pred uporabo

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

Navodila za enoodmerne in večodmerne viale

- **Preverite**, ali ima viala:
  - **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več) ali
  - **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (otroci, stari od 6 mesecev do 11 let).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.

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

Viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku
- Neodprte viale shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C in z njo rokujete na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml
- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo:
  - **siva zaporka:** bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev;
  - **modra zaporka:** bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev.
- Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
  - Večodmerne viale

- Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
- Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty XFG.
- Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Na večodmerno vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Navodila za steklene napolnjene injekcijske brizge

- Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge do 12 ur shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.
- Odstranite pokrovček konice, tako da ga počasi zasučete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne stresajte. Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Preglednica 20. Številke dovoljenj za promet z zdravilom Comirnaty XFG

Oblika zdravila	**Vsebnik**	**Številka dovoljenja za promet z zdravilom**
Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	večodmerne viale (zamrznjene)	EU/1/20/1528/052
	večodmerne viale (predhodno shranjene samo v hladilniku)	EU/1/20/1528/053
Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	1 steklena napolnjena injekcijska brizga	EU/1/20/1528/054
	10 steklenih napolnjenih injekcijskih brizg	EU/1/20/1528/055
Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje	enoodmerne viale	EU/1/20/1528/056
	večodmerne viale	EU/1/20/1528/057

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine (učinkovin)

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Nemčija

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Irska

Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
ZDA

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije:**

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

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

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

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

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (10 zamrznjenih vial)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 30 mikrogramov bretovamerana.

Enoodmerne viale
Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

Večodmerne viale
Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

Enoodmerne viale
10 enoodmernih vial

Večodmerne viale
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Cepiva ne zamrzujte ponovno.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

Enoodmerne viale
EU/1/20/1528/028

Večodmerne viale
EU/1/20/1528/029

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (zamrznjena viala)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY JN.1 30 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri –90 °C do –60 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Enoodmerne viale
1 odmerek

Večodmerne viale
6 odmerkov 30 µg

6. DRUGI PODATKI

Večodmerne viale
Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (10 vial, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 30 mikrogramov bretovamerana.
Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP (pri 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Cepiva ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/043

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (viala, ki je bila predhodno shranjena samo v hladilniku)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY JN.1 30 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri 2 °C do 8 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6 odmerkov 30 µg

6. DRUGI PODATKI

Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (steklena napolnjena injekcijska brizga)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napoljeni injekcijski brizgi
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml. En odmerek vsebuje 30 mikrogramov bretovamerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
enkratna uporaba

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP (pri 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Cepiva ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/030

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA (steklena napolnjena injekcijska brizga)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY JN.1 30 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri 2 °C do 8 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

1 odmerek

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY JN.1 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje
otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po redčenju ena viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml.
En odmerek vsebuje 10 mikrogramov bretovamerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za disperzijo za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba po redčenju
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Cepiva ne zamrzujte ponovno.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Po razredčenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 12 urah.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/034

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY JN.1 10 µg sterilni koncentrat
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri –90 °C do –60 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

10 odmerkov 10 µg po razredčenju

6. DRUGI PODATKI

Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 10 mikrogramov bretovamerana.

Enoodmerne viale
Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

Večodmerne viale
Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

Enoodmerne viale
10 enoodmernih vial

Večodmerne viale
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.

www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Cepiva ne zamrzujte ponovno.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

Enoodmerne viale
EU/1/20/1528/032

Večodmerne viale
EU/1/20/1528/033

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY JN.1 10 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri –90 °C do –60 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Enoodmerne viale
1 odmerek

Večodmerne viale
6 odmerkov 10 µg

6. DRUGI PODATKI

Večodmerne viale
Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (10 zamrznjenih vial)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 30 mikrogramov cemivamerana.

Enoodmerne viale
Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

Večodmerne viale
Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

Enoodmerne viale
10 enoodmernih vial

Večodmerne viale
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Cepiva ne zamrzujte ponovno.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

Enoodmerne viale
EU/1/20/1528/037

Večodmerne viale
EU/1/20/1528/038

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (zamrznjena viala)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY KP.2 30 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri –90 °C do –60 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Enoodmerne viale
1 odmerek

Večodmerne viale
6 odmerkov 30 µg

6. DRUGI PODATKI

Večodmerne viale
Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (10 vial, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 30 mikrogramov cemivamerana.
Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP (pri 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Cepiva ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 12 urah.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/044

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (viala, ki je bila predhodno shranjena samo v hladilniku)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY KP.2 30 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri 2 °C do 8 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6 odmerkov 30 µg

6. DRUGI PODATKI

Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (steklena napolnjena injekcijska brizga)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml. En odmerek vsebuje 30 mikrogramov cemivamerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
enkratna uporaba

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP (pri 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Cepiva ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/039

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA (steklena napolnjena injekcijska brizga)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY KP.2 30 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri 2 °C do 8 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

1 odmerek

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 10 mikrogramov cemivamerana.

Enoodmerne viale
Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

Večodmerne viale
Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

Enoodmerne viale
10 enoodmernih vial

Večodmerne viale
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.

www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Cepiva ne zamrzujte ponovno.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

Enoodmerne viale
EU/1/20/1528/040

Večodmerne viale
EU/1/20/1528/041

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY KP.2 10 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri –90 °C do –60 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Enoodmerne viale
1 odmerek

Večodmerne viale
6 odmerkov 10 µg

6. DRUGI PODATKI

Večodmerne viale
Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (10 zamrznjenih vial)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 30 mikrogramov mRNK, ki kodira LP.8.1.

Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Cepiva ne zamrzujte ponovno.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 12 urah.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/045

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (zamrznjena viala)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY LP.8.1 30 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri –90 °C do –60 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6 odmerkov 30 µg

6. DRUGI PODATKI

Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (10 vial, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 30 mikrogramov mRNK, ki kodira LP.8.1.
Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP (pri 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Cepiva ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 12 urah.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/046

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (viala, ki je bila predhodno shranjena samo v hladilniku)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY LP.8.1 30 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri 2 °C do 8 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6 odmerkov 30 µg

6. DRUGI PODATKI

Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (steklena napolnjena injekcijska brizga)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml. En odmerek vsebuje 30 mikrogramov mRNK, ki kodira LP.8.1.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
10 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
enkratna uporaba

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP (pri 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Cepiva ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/051 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/20/1528/047 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA (steklena napolnjena injekcijska brizga)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY LP.8.1 30 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri 2 °C do 8 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

1 odmerek

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 10 mikrogramov mRNK, ki kodira LP.8.1.

Enoodmerne viale
Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

Večodmerne viale
Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

Enoodmerne viale
10 enoodmernih vial

Večodmerne viale
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Cepiva ne zamrzujte ponovno.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

Enoodmerne viale
EU/1/20/1528/048

Večodmerne viale
EU/1/20/1528/049

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY LP.8.1 10 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri –90 °C do –60 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Enoodmerne viale
1 odmerek

Večodmerne viale
6 odmerkov 10 µg

6. DRUGI PODATKI

Večodmerne viale
Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (10 zamrznjenih vial)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 30 mikrogramov mRNK, ki kodira XFG.

Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Cepiva ne zamrzujte ponovno.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 12 urah.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/052

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (zamrznjena viala)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri –90 °C do –60 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6 odmerkov 30 µg

6. DRUGI PODATKI

Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (10 vial, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 30 mikrogramov mRNK, ki kodira XFG.
Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP (pri 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Cepiva ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Po prvem prebodenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 12 urah.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/053

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (viala, ki je bila predhodno shranjena samo v hladilniku)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri 2 °C do 8 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6 odmerkov 30 µg

6. DRUGI PODATKI

Čas, ko se cepivo zavrže:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (steklena napolnjena injekcijska brizga)

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml. En odmerek vsebuje 30 mikrogramov mRNK, ki kodira XFG.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
10 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
enkratna uporaba

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP (pri 2 °C do 8 °C)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Cepiva ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

EU/1/20/1528/054 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/20/1528/055 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA (steklena napolnjena injekcijska brizga)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri 2 °C do 8 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

1 odmerek

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

COMIRNATY XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek vsebuje 10 mikrogramov mRNK, ki kodira XFG.

Enoodmerne viale
Ena viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml.

Večodmerne viale
Ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

Enoodmerne viale
10 enoodmernih vial

Večodmerne viale
10 večodmernih vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo ne redčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte.
www.comirnatyglobal.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po prevzemu shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Cepiva ne zamrzujte ponovno.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Nemčija

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

Enoodmerne viale
EU/1/20/1528/056

Večodmerne viale
EU/1/20/1528/057

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

COMIRNATY XFG 10 µg injekcija
mRNK cepivo proti COVID-19
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

Ne redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP pri –90 °C do –60 °C

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Enoodmerne viale
1 odmerek

Večodmerne viale
6 odmerkov 10 µg

6. DRUGI PODATKI

Večodmerne viale
Čas, ko se cepivo zavrže:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje (zamrznjene viale)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran

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

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je cepivo Comirnaty JN.1 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty JN.1 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

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

Ker cepivo Comirnaty JN.1 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty JN.1

Cepiva Comirnaty JN.1 ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;
- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če

imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty JN.1 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty JN.1 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty JN.1. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty JN.1
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty JN.1 lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty JN.1 lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty JN.1 lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

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

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti

trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko uporablja med dojenjem.

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

3. Kako se daje cepivo Comirnaty JN.1

Cepivo Comirnaty JN.1 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty JN.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty JN.1.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty JN.1, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty JN.1 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,

- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

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

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty JN.1

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Enoodmerne viale: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Večodmerne viale: pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni

temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale: ko viale vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za do 10-tedensko obdobje; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov rok uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty JN.1
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje bretovameran.
  - Enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 30 mikrogrami bretovamerana.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami bretovamerana.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty JN.1 in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v:
- enoodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.
Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

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

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty JN.1 dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

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

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

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

Navodila za rokovanje pred uporabo za zamrznjene viale
Cepivo Comirnaty JN.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viale: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večodmerne viale: pakiranje z 10 večodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko **shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene viale je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml

- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.

- Večodmerne viale
  - Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
  - Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
  - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty JN.1.
  - Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
  - En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
  - Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
  - Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje (viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran

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

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je cepivo Comirnaty JN.1 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty JN.1 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

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

Ker cepivo Comirnaty JN.1 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty JN.1

Cepiva Comirnaty JN.1 ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;

- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty JN.1 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty JN.1 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty JN.1. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty JN.1
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty JN.1 lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty JN.1 lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty JN.1 lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

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

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav

so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko uporablja med dojenjem.

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

3. Kako se daje cepivo Comirnaty JN.1

Cepivo Comirnaty JN.1 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty JN.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty JN.1.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty JN.1, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty JN.1 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,

- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

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

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty JN.1

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

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

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja

zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty JN.1
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje bretovameran. Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami bretovamerana.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty JN.1 in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.

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

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111

- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty JN.1 dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

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

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

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

Navodila za rokovanje pred uporabo za viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku
Cepivo Comirnaty JN.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Neodprte viale **shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C in z njo rokujete na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml

- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
- Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty JN.1. Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (stekleni)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran

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

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je cepivo Comirnaty JN.1 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty JN.1 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

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

Ker cepivo Comirnaty JN.1 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty JN.1

Cepiva Comirnaty JN.1 ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;

- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty JN.1 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty JN.1 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty JN.1. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty JN.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty JN.1
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty JN.1 lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty JN.1 lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty JN.1 lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

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

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav

so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko uporablja med dojenjem.

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

3. Kako se daje cepivo Comirnaty JN.1

Cepivo Comirnaty JN.1 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty JN.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty JN.1.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty JN.1, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty JN.1 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,

- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

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

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty JN.1

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku). Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty JN.1
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje bretovameran. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s 30 mikrogrami bretovamerana.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty JN.1 in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcijska brizga iz stekla tipa I) z batnim zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (sintetična bromobutilna guma) brez igle.

Velikost pakiranja: 10 napolnjenih injekcijskih brizg.

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

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840

- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty JN.1 dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

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

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

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

Navodila za rokovanje pred uporabo
Cepivo Comirnaty JN.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

Navodila za steklene napolnjene injekcijske brizge

- Pred uporabo lahko steklene napolnjene injekcijske brizge do 12 ur shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.
- Odstranite pokrovček konice, tako da ga počasi zasučete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne stresajte. Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

Odstranjevanje

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

Navodilo za uporabo

Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje
dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran

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

Preden bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri svojem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je cepivo Comirnaty JN.1 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty JN.1 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje se daje dojenčkom in otrokom, starim od 6 mesecev do 11 let.

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

Ker cepivo Comirnaty JN.1 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da bi vaš otrok zbolel za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty JN.1

Vaš otrok cepiva Comirnaty JN.1 ne sme dobiti
- če je alergičen na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vašemu otroku dajo cepivo, se pogovorite z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- je kadar koli v preteklosti imel resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;

- je zaradi postopka cepljenja živčen ali je kadar koli omedlel po injiciranju z iglo;
- ima resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se vaš otrok lahko cepi, če ima blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- ima težave s strjevanjem krvi, se mu hitro pojavijo modrice ali uporablja zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- ima oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemlje zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty JN.1 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty JN.1 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty JN.1. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

Otroci
Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty JN.1
Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok uporablja, je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali se je pred kratkim cepil.

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

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko uporablja med dojenjem.

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

Cepivo Comirnaty se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na otrokovo sposobnost upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty JN.1

Cepivo Comirnaty JN.1 se po redčenju daje v obliki injekcije 0,2 ml v mišico otrokove nadlahti.

Otroci, stari od 5 do 11 let
Otrok bo prejel 1 injekcijo, ne glede na to, ali je cepivo proti COVID-19 prejel že prej.

Če je bil vaš otrok predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty JN.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta
Če vaš otrok v preteklosti še ni prejel cepiva proti COVID-19, bo prejel največ 2 odmerka (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo). Priporočljivo je, da drugi odmerek prejme 8 tednov po prvem odmerku, da se zaključi primarna serija.

Če bo vaš otrok med posameznimi odmerki primarne serije dopolnil 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 10 mikrogramov.

Če je vaš otrok že prej prejel primarno serijo cepljenja s cepivom proti COVID-19, bo prejel 1 injekcijo. Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty JN.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če je vaš otrok že prej prejel 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 mikrograme, vendar primarne serije cepljenja proti COVID-19 ni zaključil, lahko prejme dodatna odmerka cepiva Comirnaty JN.1 10 mikrogramov. Drugi odmerek se lahko da 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku.

Imunsko oslabljeni dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty JN.1.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty JN.1, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty JN.1 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- razdražljivost (pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- mesto injiciranja: bolečina/občutljivost, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- dremavost (pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,

- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 2 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja (‘zelo pogosta’ pri starostni skupini od 6 mesecev do 11 let in imunsko oslabljenih posameznikih, starih 2 leti in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ('pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti) ali srbenje,
- zmanjšan apetit ('zelo pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

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

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty JN.1

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 4 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale: Ko viale vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za do 10-tedensko obdobje; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov rok uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Po razredčenju je treba cepivo shranjevati in prevažati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty JN.1
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje bretovameran. Po redčenju viala vsebuje 10 odmerkov po 0,2 ml s po 10 mikrogrami bretovamerana.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty JN.1 in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v večodmernih vialah s po 10 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in oranžno odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikosti pakiranja: 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

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

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

URL: www.comirnatyglobal.com

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Otroci, stari od 5 do 11 let
Cepivo Comirnaty JN.1 dajte intramuskularno po redčenju (en odmerek po 0,2 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

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

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta
Če otrok še ni prejel cepiva proti COVID-19, mu cepivo Comirnaty JN.1 dajte intramuskularno kot primarno serijo 2 odmerkov po 0,2 ml. Drugi odmerek dajte 8 tednov po prvem odmerku.

Če je otrok zaključil primarno serijo cepljenja proti COVID-19, mu cepivo Comirnaty JN.1 dajte intramuskularno kot enkratni odmerek 0,2 ml. Če je bil posameznik predhodno že cepljen s cepivom proti COVID-19, naj prejme odmerek cepiva Comirnaty JN.1 vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Če je otrok že prej prejel 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 mikrograme, vendar primarne serije cepljenja ni zaključil, mu lahko daste dodatna odmerka cepiva Comirnaty JN.1 10 mikrogramov. Drugi odmerek lahko daste 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku.

Imunokompromitirani dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

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

Navodila za rokovanje pred uporabo
Cepivo Comirnaty JN.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **oranžno plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty** JN.1 **10 mikrogramov/odmerek koncentrat za disperzijo za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.

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

Redčenje
- Pustite, da se odtaljena viala segreje na sobno temperaturo in jo pred redčenjem 10-krat previdno obrnite. Ne stresajte.
- Pred redčenjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste, motne, amorfne delce.
- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z **1,3 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje** z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.
- Preden iglo odstranite iz viale, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,3 ml zraka v prazno brizgo vehikla.
- Razredčeno disperzijo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Razredčeno cepivo mora biti bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Razredčenega cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Razredčene viale je treba označiti z ustreznim **datumom in časom zavrženja.**
- **Po redčenju** shranjujte pri temperaturi od 2 ºC do 30 ºC in uporabite v **12 urah**.
- Razredčene disperzije ne zamrzujte ali stresajte. Če je shranjena v hladilniku, počakajte, da se razredčena disperzija pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

Priprava odmerkov 0,2 ml
- Po redčenju vsebuje viala 2,6 ml, iz česar je mogoče izvleči 10 odmerkov po 0,2 ml.
- Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,2 ml cepiva Comirnaty JN.1 za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 11 let.
- Za izvlek 10 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek desetih odmerkov iz ene viale.
- En odmerek mora vsebovati 0,2 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,2 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od redčenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19
bretovameran

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

Preden bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je cepivo Comirnaty JN.1 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty JN.1 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje dojenčkom in otrokom, starim od 6 mesecev do 11 let.

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

Ker cepivo Comirnaty JN.1 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da vaš otrok zboli za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty JN.1

Vaš otrok cepiva Comirnaty JN.1 ne sme dobiti
- če je alergičen na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden otroku dajo cepivo, se pogovorite z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- je kadar koli v preteklosti imel resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;

- je zaradi postopka cepljenja živčen ali je kadar koli omedlel po injiciranju z iglo;
- ima resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se vaš otrok lahko cepi, če ima blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- ima težave s strjevanjem krvi, se mu hitro pojavijo modrice ali uporablja zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- ima oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemlje zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty JN.1 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty JN.1 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty JN.1. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

Otroci
Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty JN.1
Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok uporablja, je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali se je pred kratkim cepil.

Nosečnost in dojenje
Če je vaš otrok noseč, to povejte otrokovemu zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden otroka cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorjenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty JN.1 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty JN.1 se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na otrokovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty JN.1

Cepivo Comirnaty JN.1 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico otrokove nadlahti.

Otroci, stari od 5 do 11 let
Otrok bo prejel 1 injekcijo, ne glede na to, ali je cepivo proti COVID-19 prejel že prej.

Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty JN.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta
Če vaš otrok v preteklosti še ni prejel cepiva proti COVID-19, bo prejel največ 2 odmerka (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo). Priporočljivo je, da drugi odmerek prejme 8 tednov po prvem odmerku, da se zaključi primarna serija.

Če bo vaš otrok med posameznimi odmerki primarne serije dopolnil 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 10 mikrogramov.

Če je vaš otrok že prej prejel primarno serijo cepljenja s cepivom proti COVID-19, bo prejel 1 injekcijo. Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty JN.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če je vaš otrok že prej prejel 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 mikrograme, vendar primarne serije cepljenja proti COVID-19 ni zaključil, lahko prejme dodatna odmerka cepiva Comirnaty JN.1 10 mikrogramov. Drugi odmerek se lahko da 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku.

Imunsko oslabljeni dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty JN.1.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty JN.1, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty JN.1 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- razdražljivost (pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- mesto injiciranja: bolečina/občutljivost, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- dremavost (pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 2 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ("zelo pogosti" pri starosti od 6 mesecev do 11 let in imunsko oslabljenih posameznikih, starih 2 leti in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ('pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti) ali srbenje,
- zmanjšan apetit ('zelo pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

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

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty JN.1

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Enoodmerne viale: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Večodmerne viale: pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale: ko viale vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za do 10-tedensko obdobje; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov rok uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty JN.1
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje bretovameran.
  - Enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 10 mikrogrami bretovamerana na odmerek.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 10 mikrogrami bretovamerana na odmerek.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty JN.1 in vsebina pakiranja
Cepivo je bistra do nekoliko opalescentna disperzija (pH: 6,9–7,9) v:
- enoodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.
Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

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

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500

- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

URL: www.comirnatyglobal.com

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Otroci, stari od 5 do 11 let
Cepivo Comirnaty JN.1 dajte intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml, ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

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

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta
Če otrok še ni prejel cepiva proti COVID-19, mu cepivo Comirnaty JN.1 dajte intramuskularno kot primarno serijo 2 odmerkov po 0,3 ml. Drugi odmerek dajte 8 tednov po prvem odmerku.

Če je otrok zaključil primarno serijo cepljenja proti COVID-19, mu cepivo Comirnaty JN.1 dajte intramuskularno kot enkratni odmerek 0,3 ml. Če je bil posameznik predhodno že cepljen s cepivom proti COVID-19, naj prejme odmerek cepiva Comirnaty JN.1 vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Če je otrok že prej prejel 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 mikrograme, vendar primarne serije cepljenja ni zaključil, mu lahko daste dodatna odmerka cepiva Comirnaty JN.1 10 mikrogramov. Drugi odmerek lahko daste 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku.

Imunokompromitirani dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

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

Navodila za rokovanje pred uporabo
Cepivo Comirnaty JN.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty JN.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let).

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

Priprava odmerkov 0,3 ml
- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
  - Večodmerne viale
    - Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty JN.1 za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 11 let.
    - Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
    - En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
    - Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
    - Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje (zamrznjene viale)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran

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

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je cepivo Comirnaty KP.2 in za kaj ga uporabljamo

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

Cepivo Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

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

Ker cepivo Comirnaty KP.2 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty KP.2

Cepiva Comirnaty KP.2 ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;
- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če

imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty KP.2 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty KP.2 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty KP.2. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty KP.2
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty KP.2 lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty KP.2 lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty KP.2 lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

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

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty KP.2 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti

trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty KP.2 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko uporablja med dojenjem.

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

3. Kako se daje cepivo Comirnaty KP.2

Cepivo Comirnaty KP.2 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty KP.2 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty KP.2.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty KP.2, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty KP.2 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,

- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

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

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty KP.2

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Enoodmerne viale: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Večodmerne viale: pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni

temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale: ko viale vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za do 10-tedensko obdobje; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov rok uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty KP.2
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje cemivameran.
  - Enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 30 mikrogrami cemivamerana.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami cemivamerana.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty KP.2 in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v:
- enoodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.
Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

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

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty KP.2 dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty KP.2 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

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

Navodila za rokovanje pred uporabo za zamrznjene viale
Cepivo Comirnaty KP.2 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viale: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večodmerne viale: pakiranje z 10 večodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko **shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene viale je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml

- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.

– Večodmerne viale
  - Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
  - Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
  - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty KP.2.
  - Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge** in/ali igle **z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
  - En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
  - Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
  - Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje (viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran

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

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je cepivo Comirnaty KP.2 in za kaj ga uporabljamo

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

Cepivo Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

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

Ker cepivo Comirnaty KP.2 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty KP.2

Cepiva Comirnaty KP.2 ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;

- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty KP.2 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty KP.2 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty KP.2. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty KP.2
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty KP.2 lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty KP.2 lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty KP.2 lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

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

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty KP.2 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav

so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty KP.2 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko uporablja med dojenjem.

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

3. Kako se daje cepivo Comirnaty KP.2

Cepivo Comirnaty KP.2 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty KP.2 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty KP.2.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty KP.2, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty KP.2 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

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

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,

- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

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

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty KP.2

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

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

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja

zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty KP.2
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje cemivameran. Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami cemivamerana.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

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

Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.

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

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111

- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty KP.2 dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty KP.2 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

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

Navodila za rokovanje pred uporabo za viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku
Cepivo Comirnaty KP.2 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Neodprte viale **shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C in z njo rokujete na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml

- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
    - Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty KP.2. Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge** in/ali igle **z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
    - En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
    - Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
    - Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (stekleni)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran

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

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je cepivo Comirnaty KP.2 in za kaj ga uporabljamo

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

Cepivo Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

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

Ker cepivo Comirnaty KP.2 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty KP.2

Cepiva Comirnaty KP.2 ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;

- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty KP.2 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty KP.2 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty KP.2. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty KP.2 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty KP.2
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty KP.2 lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty KP.2 lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty KP.2 lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

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

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty KP.2 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav

so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty KP.2 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vozite ali upravljate stroje.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty KP.2

Cepivo Comirnaty KP.2 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty KP.2 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty KP.2.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty KP.2, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty KP.2 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Nekateri od teh neželenih učinkov so bili pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, nekoliko pogostejši kot pri odraslih.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,

- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty KP.2

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku). Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty KP.2
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje cemivameran. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s 30 mikrogrami cemivamerana.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty KP.2 in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcijska brizga iz stekla tipa I) z batnim zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (sintetična bromobutilna guma) brez igle.

Velikost pakiranja: 10 napolnjenih injekcijskih brizg.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840

- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty KP.2 dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty KP.2 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje pred uporabo
Cepivo Comirnaty KP.2 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

Navodila za steklene napolnjene injekcijske brizge

- Pred uporabo lahko steklene napolnjene injekcijske brizge do 12 ur shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.
- Odstranite pokrovček konice, tako da ga počasi zasučete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne stresajte. Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19
cemivameran

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty KP.2 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejeli cepivo Comirnaty KP.2
3. Kako se daje cepivo Comirnaty KP.2
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty KP.2
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty KP.2 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty KP.2 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje dojenčkom in otrokom, starim od 6 mesecev do 11 let.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty KP.2 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da vaš otrok zboli za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty KP.2

Vaš otrok cepiva Comirnaty KP.2 ne sme dobiti
- če je alergičen na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden otroku dajo cepivo, se pogovorite z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- je kadar koli v preteklosti imel resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;

- je zaradi postopka cepljenja živčen ali je kadar koli omedlel po injiciranju z iglo;
- ima resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se vaš otrok lahko cepi, če ima blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- ima težave s strjevanjem krvi, se mu hitro pojavijo modrice ali uporablja zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- ima oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemlje zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty KP.2 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty KP.2 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty KP.2. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

Otroci
Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty KP.2
Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok uporablja, je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali se je pred kratkim cepil.

Nosečnost in dojenje
Če je vaš otrok noseč, to povejte otrokovemu zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden otroka cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty KP.2 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorjenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty KP.2 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty KP.2 se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na otrokovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty KP.2

Cepivo Comirnaty KP.2 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico otrokove nadlahti.

Otroci, stari od 5 do 11 let
Otrok bo prejel 1 injekcijo, ne glede na to, ali je cepivo proti COVID-19 prejel že prej.

Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty KP.2 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta
Če vaš otrok v preteklosti še ni prejel cepiva proti COVID-19, bo prejel največ 2 odmerka (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo). Priporočljivo je, da drugi odmerek prejme 8 tednov po prvem odmerku, da se zaključi primarna serija.

Če bo vaš otrok med posameznimi odmerki primarne serije dopolnil 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 10 mikrogramov.

Če je vaš otrok že prej prejel primarno serijo cepljenja s cepivom proti COVID-19, bo prejel 1 injekcijo. Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty KP.2 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če je vaš otrok že prej prejel 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 mikrograme, vendar primarne serije cepljenja proti COVID-19 ni zaključil, lahko prejme dodatna odmerka cepiva Comirnaty KP.2 10 mikrogramov. Drugi odmerek se lahko da 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku.

Imunsko oslabljeni dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty KP.2.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty KP.2, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty KP.2 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- razdražljivost (pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- mesto injiciranja: bolečina/občutljivost, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- dremavost (pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 2 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ("zelo pogosti" pri starosti od 6 mesecev do 11 let in imunsko oslabljenih posameznikih, starih 2 leti in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ('pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti) ali srbenje,
- zmanjšan apetit ('zelo pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

Poročanje o neželenih učinkih
Če pri otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty KP.2

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Enoodmerne viale: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Večodmerne viale: pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale: ko viale vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za do 10-tedensko obdobje; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov rok uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty KP.2
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje cemivameran.
  - Enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 10 mikrogrami cemivamerana na odmerek.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 10 mikrogrami cemivamerana na odmerek.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty KP.2 in vsebina pakiranja
Cepivo je bistra do nekoliko opalescentna disperzija (pH: 6,9–7,9) v:
- enoodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.
Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500

- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.

URL: www.comirnatyglobal.com

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Otroci, stari od 5 do 11 let
Cepivo Comirnaty KP.2 dajte intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml, ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty KP.2 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta
Če otrok še ni prejel cepiva proti COVID-19, mu cepivo Comirnaty KP.2 dajte intramuskularno kot primarno serijo 2 odmerkov po 0,3 ml. Drugi odmerek dajte 8 tednov po prvem odmerku.

Če je otrok zaključil primarno serijo cepljenja proti COVID-19, mu cepivo Comirnaty KP.2 dajte intramuskularno kot enkratni odmerek 0,3 ml. Če je bil posameznik predhodno že cepljen s cepivom proti COVID-19, naj prejme odmerek cepiva Comirnaty KP.2 vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Če je otrok že prej prejel 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 mikrograme, vendar primarne serije cepljenja ni zaključil, mu lahko daste dodatna odmerka cepiva Comirnaty KP.2 10 mikrogramov. Drugi odmerek lahko daste 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku.

Imunokompromitirani dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje pred uporabo
Cepivo Comirnaty KP.2 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty KP.2 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let).

- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viale: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večodmerne viale: pakiranje z 10 večodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko **shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene viale je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml
- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
  - Večodmerne viale
    - Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty KP.2 za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 11 let.
    - Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
    - En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
    - Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
    - Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje (zamrznjene viale)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
mRNK, ki kodira LP.8.1

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty LP.8.1 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty LP.8.1
3. Kako se daje cepivo Comirnaty LP.8.1
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty LP.8.1
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty LP.8.1 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty LP.8.1 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty LP.8.1 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty LP.8.1

Cepiva Comirnaty LP.8.1 ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;
- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če

imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty LP.8.1 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty LP.8.1 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty LP.8.1. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty LP.8.1
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty LP.8.1 lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty LP.8.1 lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty LP.8.1 lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

Nosečnost in dojenje
Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden vas cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti

trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vozite ali upravljate stroje.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty LP.8.1

Cepivo Comirnaty LP.8.1 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty LP.8.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty LP.8.1.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty LP.8.1 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Nekateri od teh neželenih učinkov so bili pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, nekoliko pogostejši kot pri odraslih.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,

- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty LP.8.1

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale: ko viale vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za do 10-tedensko obdobje;

natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov rok uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty LP.8.1
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje mRNK, ki kodira LP.8.1. Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami mRNK, ki kodira LP.8.1.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty LP.8.1 in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty LP.8.1 dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty LP.8.1 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje pred uporabo za zamrznjene viale
Cepivo Comirnaty LP.8.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene. Pakiranje z 10 večodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko **shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene viale je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml

- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty LP.8.1.
- Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge** in/ali igle **z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje (viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
mRNK, ki kodira LP.8.1

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty LP.8.1 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty LP.8.1
3. Kako se daje cepivo Comirnaty LP.8.1
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty LP.8.1
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty LP.8.1 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty LP.8.1 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty LP.8.1 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty LP.8.1

Cepiva Comirnaty LP.8.1 ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;

- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty LP.8.1 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty LP.8.1 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty LP.8.1. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty LP.8.1
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty LP.8.1 lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty LP.8.1 lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty LP.8.1 lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

Nosečnost in dojenje
Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden vas cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka.

Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vozite ali upravljate stroje.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty LP.8.1

Cepivo Comirnaty LP.8.1 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty LP.8.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty LP.8.1.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty LP.8.1 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Nekateri od teh neželenih učinkov so bili pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, nekoliko pogostejši kot pri odraslih.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,

- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty LP.8.1

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja

zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty LP.8.1
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje mRNK, ki kodira LP.8.1. Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami mRNK, ki kodira LP.8.1.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty LP.8.1 in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111

- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty LP.8.1 dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty LP.8.1 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje pred uporabo za viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku
Cepivo Comirnaty LP.8.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Neodprte viale **shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C in z njo rokujete na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml

- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
- Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty LP.8.1. Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge** in/ali igle **z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (stekleni)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
mRNK, ki kodira LP.8.1

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty LP.8.1 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty LP.8.1
3. Kako se daje cepivo Comirnaty LP.8.1
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty LP.8.1
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty LP.8.1 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty LP.8.1 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty LP.8.1 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty LP.8.1

Cepiva Comirnaty LP.8.1 ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;

- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty LP.8.1 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty LP.8.1 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty LP.8.1. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty LP.8.1 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty LP.8.1
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty LP.8.1 lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty LP.8.1 lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty LP.8.1 lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

Nosečnost in dojenje
Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden vas cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka.

Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vozite ali upravljate stroje.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty LP.8.1

Cepivo Comirnaty LP.8.1 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty LP.8.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty LP.8.1.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty LP.8.1 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Nekateri od teh neželenih učinkov so bili pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, nekoliko pogostejši kot pri odraslih.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,

- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty LP.8.1

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku). Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty LP.8.1
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje mRNK, ki kodira LP.8.1. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s 30 mikrogrami mRNK, ki kodira LP.8.1.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty LP.8.1 in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcijska brizga iz stekla tipa I) z batnim zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (sintetična bromobutilna guma) brez igle.

Velikosti pakiranja:
1 napolnjena injekcijska brizga
10 napolnjenih injekcijskih brizg
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V.,
  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333

- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty LP.8.1 dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty LP.8.1 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje pred uporabo
Cepivo Comirnaty LP.8.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

Navodila za steklene napolnjene injekcijske brizge
- Pred uporabo lahko steklene napolnjene injekcijske brizge do 12 ur shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.
- Odstranite pokrovček konice, tako da ga počasi zasučete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne stresajte. Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19
mRNK, ki kodira LP.8.1

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty LP.8.1 in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejeli cepivo Comirnaty LP.8.1
3. Kako se daje cepivo Comirnaty LP.8.1
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty LP.8.1
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty LP.8.1 in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty LP.8.1 je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje dojenčkom in otrokom, starim od 6 mesecev do 11 let.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty LP.8.1 ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da vaš otrok zboli za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty LP.8.1

Vaš otrok cepiva Comirnaty LP.8.1 ne sme dobiti
- če je alergičen na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden otroku dajo cepivo, se pogovorite z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- je kadar koli v preteklosti imel resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;

- je zaradi postopka cepljenja živčen ali je kadar koli omedlel po injiciranju z iglo;
- ima resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se vaš otrok lahko cepi, če ima blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- ima težave s strjevanjem krvi, se mu hitro pojavijo modrice ali uporablja zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- ima oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemlje zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty LP.8.1 ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty LP.8.1 bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty LP.8.1. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

Otroci
Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty LP.8.1
Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok uporablja, je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali se je pred kratkim cepil.

Nosečnost in dojenje
Če je vaš otrok noseč, to povejte otrokovemu zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden otroka cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1 med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorjenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1 med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty LP.8.1 se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na otrokovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty LP.8.1

Cepivo Comirnaty LP.8.1 se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico otrokove nadlahti.

Otroci, stari od 5 do 11 let
Otrok bo prejel 1 injekcijo, ne glede na to, ali je cepivo proti COVID-19 prejel že prej.

Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty LP.8.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta
Če vaš otrok v preteklosti še ni prejel cepiva proti COVID-19, bo prejel največ 2 odmerka (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo). Priporočljivo je, da drugi odmerek prejme 8 tednov po prvem odmerku, da se zaključi primarna serija.

Če bo vaš otrok med posameznimi odmerki primarne serije dopolnil 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 10 mikrogramov.

Če je vaš otrok že prej prejel primarno serijo cepljenja s cepivom proti COVID-19, bo prejel 1 injekcijo. Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty LP.8.1 prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če je vaš otrok že prej prejel 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 mikrograme, vendar primarne serije cepljenja proti COVID-19 ni zaključil, lahko prejme dodatna odmerka cepiva Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov. Drugi odmerek se lahko da 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku.

Imunsko oslabljeni dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty LP.8.1.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty LP.8.1, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty LP.8.1 neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- razdražljivost (pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- mesto injiciranja: bolečina/občutljivost, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- dremavost (pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 2 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ("zelo pogosti" pri starosti od 6 mesecev do 11 let in imunsko oslabljenih posameznikih, starih 2 leti in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ('pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti) ali srbenje,
- zmanjšan apetit ('zelo pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

Poročanje o neželenih učinkih
Če pri otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty LP.8.1

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Enoodmerne viale: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Večodmerne viale: pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale: ko viale vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za do 10-tedensko obdobje; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov rok uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty LP.8.1

- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje mRNK, ki kodira LP.8.1.
  - Enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 10 mikrogrami mRNK, ki kodira LP.8.1, na odmerek.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 10 mikrogrami mRNK, ki kodira LP.8.1, na odmerek.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty LP.8.1 in vsebina pakiranja

Cepivo je bistra do nekoliko opalescentna disperzija (pH: 6,9–7,9) v:

- enoodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.
Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500

- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.

URL: www.comirnatyglobal.com

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Otroci, stari od 5 do 11 let
Cepivo Comirnaty LP.8.1 dajte intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml, ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty LP.8.1 dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta
Če otrok še ni prejel cepiva proti COVID-19, mu cepivo Comirnaty LP.8.1 dajte intramuskularno kot primarno serijo 2 odmerkov po 0,3 ml. Drugi odmerek dajte 8 tednov po prvem odmerku.

Če je otrok zaključil primarno serijo cepljenja proti COVID-19, mu cepivo Comirnaty LP.8.1 dajte intramuskularno kot enkratni odmerek 0,3 ml. Če je bil posameznik predhodno že cepljen s cepivom proti COVID-19, naj prejme odmerek cepiva Comirnaty LP.8.1 vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Če je otrok že prej prejel 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 mikrograme, vendar primarne serije cepljenja ni zaključil, mu lahko daste dodatna odmerka cepiva Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov. Drugi odmerek lahko daste 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku.

Imunokompromitirani dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje pred uporabo
Cepivo Comirnaty LP.8.1 mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty LP.8.1 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let).

- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viale: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večodmerne viale: pakiranje z 10 večodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko **shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene viale je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml
- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
  - Večodmerne viale
    - Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty LP.8.1 za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 11 let.
    - Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
    - En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
    - Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
    - Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje (zamrznjene viale)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
mRNK, ki kodira XFG

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty XFG in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty XFG
3. Kako se daje cepivo Comirnaty XFG
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty XFG
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty XFG in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty XFG je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty XFG ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty XFG

Cepiva Comirnaty XFG ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;
- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če

imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty XFG ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty XFG bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty XFG. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty XFG
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty XFG se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty XFG lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty XFG lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty XFG lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

Nosečnost in dojenje
Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden vas cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty XFG med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti

trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty XFG se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty XFG med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty XFG se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vozite ali upravljate stroje.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty XFG

Cepivo Comirnaty XFG se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty XFG prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty XFG.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty XFG, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty XFG neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Nekateri od teh neželenih učinkov so bili pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, nekoliko pogostejši kot pri odraslih.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,

- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty XFG

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale: ko viale vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za do 10-tedensko obdobje;

natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov rok uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty XFG
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje mRNK, ki kodira XFG. Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami mRNK, ki kodira XFG.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty XFG in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty XFG dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty XFG dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje pred uporabo za zamrznjene viale
Cepivo Comirnaty XFG mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene. Pakiranje z 10 večodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko **shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene viale je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml

- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty XFG.
- Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge** in/ali igle **z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje (viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
mRNK, ki kodira XFG

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty XFG in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty XFG
3. Kako se daje cepivo Comirnaty XFG
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty XFG
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty XFG in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty XFG je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty XFG ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty XFG

Cepiva Comirnaty XFG ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;

- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty XFG ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty XFG bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty XFG. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty XFG
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty XFG se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty XFG lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty XFG lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty XFG lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

Nosečnost in dojenje
Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden vas cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty XFG med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav

so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty XFG se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty XFG med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty XFG se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vozite ali upravljate stroje.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty XFG

Cepivo Comirnaty XFG se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty XFG prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty XFG.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty XFG, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty XFG neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Nekateri od teh neželenih učinkov so bili pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, nekoliko pogostejši kot pri odraslih.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,

- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty XFG

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja

zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty XFG
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje mRNK, ki kodira XFG. Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami mRNK, ki kodira XFG.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty XFG in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in sivo odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111

- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty XFG dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty XFG dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje pred uporabo za viale, ki so bile predhodno shranjene samo v hladilniku
Cepivo Comirnaty XFG mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **sivo plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (12 let ali več).
- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Neodprte viale **shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C in z njo rokujete na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml

- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bela do belkasta disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
- Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty XFG. Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge** in/ali igle **z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
- Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (stekleni)
odrasli in mladostniki od 12. leta starosti
mRNK cepivo proti COVID-19
mRNK, ki kodira XFG

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty XFG in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty XFG
3. Kako se daje cepivo Comirnaty XFG
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty XFG
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty XFG in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty XFG je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty XFG ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty XFG

Cepiva Comirnaty XFG ne smete dobiti
- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;

- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty XFG ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty XFG bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty XFG. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

Otroci
Cepivo Comirnaty XFG 30 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

Za dojenčke, stare 6 mesecev in več, ter za otroke, stare manj kot 12 let, so na voljo pediatrične formulacije. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo za druge formulacije.

Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty XFG
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

Cepivo Comirnaty XFG se lahko da hkrati s cepivom proti gripi.

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty XFG lahko da hkrati s konjugiranim cepivom proti pnevmokokom (PCV – pneumococcal conjugate vaccine).

Pri odraslih, starih 18 let in več, se cepivo Comirnaty XFG lahko da hkrati s cepivom proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV).

Pri starejših odraslih, starih 65 let in več, se cepivo Comirnaty XFG lahko da hkrati s cepivom proti gripi velike jakosti in cepivom proti RSV.

Nosečnost in dojenje
Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, to povejte zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden vas cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty XFG med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav

so podatki o učinkih na nosečnost ali novorojenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty XFG se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty XFG med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty XFG se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vozite ali upravljate stroje.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty XFG

Cepivo Comirnaty XFG se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 1 injekcijo, ne glede na to, ali ste cepivo proti COVID-19 prejeli že prej.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, ne smete prejeti odmerka cepiva Comirnaty XFG prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli dodatne odmerke cepiva Comirnaty XFG.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty XFG, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty XFG neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Nekateri od teh neželenih učinkov so bili pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, nekoliko pogostejši kot pri odraslih.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 12 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ('zelo pogosta' pri imunsko oslabljenih posameznikih, starih 12 let in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,

- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- zmanjšan apetit,
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty XFG

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. NE ZAMRZUJTE.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli in shranili pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (samo v hladilniku). Pred uporabo lahko napolnjene injekcijske brizge shranjujete do 12 ur pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty XFG
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje mRNK, ki kodira XFG. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s 30 mikrogrami mRNK, ki kodira XFG.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty XFG in vsebina pakiranja
Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcijska brizga iz stekla tipa I) z batnim zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in pokrovčkom konice (sintetična bromobutilna guma) brez igle.

Velikosti pakiranja:
1 napolnjena injekcijska brizga
10 napolnjenih injekcijskih brizg
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V.,
  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333

- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.

URL: www.comirnatyglobal.com
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:
Cepivo Comirnaty XFG dajte intramuskularno (en odmerek po 0,3 ml), ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty XFG dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje pred uporabo
Cepivo Comirnaty XFG mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

Navodila za steklene napolnjene injekcijske brizge
- Pred uporabo lahko steklene napolnjene injekcijske brizge do 12 ur shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 30 °C in z njimi rokujete na sobni svetlobi.
- Odstranite pokrovček konice, tako da ga počasi zasučete v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne stresajte. Pritrdite iglo, ki je primerna za intramuskularno injiciranje, in dajte celotni volumen.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje
dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
mRNK cepivo proti COVID-19
mRNK, ki kodira XFG

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden bodo vašega otroka cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje zanj pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Comirnaty XFG in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejeli cepivo Comirnaty XFG
3. Kako se daje cepivo Comirnaty XFG
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty XFG
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Comirnaty XFG in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Comirnaty XFG je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Cepivo XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje se daje dojenčkom in otrokom, starim od 6 mesecev do 11 let.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty XFG ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da vaš otrok zboli za COVID-19.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Comirnaty XFG

Vaš otrok cepiva Comirnaty XFG ne sme dobiti
- če je alergičen na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden otroku dajo cepivo, se pogovorite z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- je kadar koli v preteklosti imel resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu tega cepiva;

- je zaradi postopka cepljenja živčen ali je kadar koli omedlel po injiciranju z iglo;
- ima resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se vaš otrok lahko cepi, če ima blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- ima težave s strjevanjem krvi, se mu hitro pojavijo modrice ali uporablja zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- ima oslabljen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemlje zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje mrene, ki obdaja srce) (glejte poglavje 4). Ti obolenji se lahko razvijeta že v nekaj dneh po cepljenju, večinoma pa sta se pojavili v 14 dneh. Pogosteje so ju opazili po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Tveganje za miokarditis in perikarditis pri otrocih, starih od 5 do 11 let, je očitno manjše kot pri starosti od 12 do 17 let. V večini primerov miokarditisa in perikarditisa je prišlo do okrevanja. V nekaterih primerih je bila potrebna podpora na intenzivni negi in opazili so smrtne primere. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty XFG ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita pri otroku učinkuje.

Učinkovitost cepiva Comirnaty XFG bo pri imunsko oslabljenih osebah morda manjša. Če je otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty XFG. V teh primerih mora otrok še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi je otrok v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z otrokovim zdravnikom.

Otroci
Cepivo se ne priporoča za dojenčke, stare manj kot 6 mesecev.

Druga zdravila in cepivo Comirnaty XFG
Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok uporablja, je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali se je pred kratkim cepil.

Nosečnost in dojenje
Če je vaš otrok noseč, to povejte otrokovemu zdravniku, medicinski sestri ali farmacevtu, preden otroka cepijo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty XFG med nosečnostjo še niso na voljo. Kljub temu veliko število podatkov iz opazovanj nosečnic, cepljenih s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, ni pokazalo negativnih učinkov na nosečnost ali novorojenčka. Čeprav so podatki o učinkih na nosečnost ali novorjenčka po cepljenju v prvem trimesečju nosečnosti trenutno omejeni, povečanega tveganja za spontani splav niso opazili. Cepivo Comirnaty XFG se lahko uporablja med nosečnostjo.

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty XFG med dojenjem še niso na voljo. Kljub temu se učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ne pričakuje. Podatki iz opazovanj žensk, ki so po cepljenju s prvotno odobrenim cepivom Comirnaty dojile, niso pokazali tveganja za neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Cepivo Comirnaty XFG se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na otrokovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev ali izvajanja dejavnosti, kot je kolesarjenje. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vaš otrok nadaljuje z dejavnostmi, ki zahtevajo njegovo polno pozornost.

3. Kako se daje cepivo Comirnaty XFG

Cepivo Comirnaty XFG se daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico otrokove nadlahti.

Otroci, stari od 5 do 11 let
Otrok bo prejel 1 injekcijo, ne glede na to, ali je cepivo proti COVID-19 prejel že prej.

Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty XFG prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta
Če vaš otrok v preteklosti še ni prejel cepiva proti COVID-19, bo prejel največ 2 odmerka (skupno število odmerkov, potrebnih za primarno serijo). Priporočljivo je, da drugi odmerek prejme 8 tednov po prvem odmerku, da se zaključi primarna serija.

Če bo vaš otrok med posameznimi odmerki primarne serije dopolnil 5 let, mora primarno serijo zaključiti z enakim odmerkom 10 mikrogramov.

Če je vaš otrok že prej prejel primarno serijo cepljenja s cepivom proti COVID-19, bo prejel 1 injekcijo. Če je bil vaš otrok predhodno cepljen s cepivom proti COVID-19, ne sme prejeti odmerka cepiva Comirnaty XFG prej kot 3 mesece po zadnjem odmerku.

Če je vaš otrok že prej prejel 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 mikrograme, vendar primarne serije cepljenja proti COVID-19 ni zaključil, lahko prejme dodatna odmerka cepiva Comirnaty XFG 10 mikrogramov. Drugi odmerek se lahko da 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku.

Imunsko oslabljeni dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
Če je vaš otrok imunsko oslabljen, bo morda prejel dodatne odmerke cepiva Comirnaty XFG.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty XFG, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty XFG neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
- razdražljivost (pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- mesto injiciranja: bolečina/občutljivost, oteklina,
- utrujenost, glavobol,
- dremavost (pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- bolečine v mišicah, bolečine v sklepih,
- mrzlica, zvišana telesna temperatura,
- driska.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje (‘zelo pogosto’ pri nosečnicah, starih 18 let in več, ter imunsko oslabljenih posameznikih, starih od 2 do 18 let),
- rdečina na mestu injiciranja ("zelo pogosti" pri starosti od 6 mesecev do 11 let in imunsko oslabljenih posameznikih, starih 2 leti in več),
- povečane bezgavke (pogosteje opaženo po poživitvenem odmerku).

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov
- splošno slabo počutje, občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ('pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti) ali srbenje,
- zmanjšan apetit ('zelo pogost' pri starostni skupini od 6 mesecev do manj kot 2 leti),
- omotica,
- pretirano potenje, nočno potenje.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov
- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mrene, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitacije ali bolečine v prsnem košu.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
- resna alergijska reakcija,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz lahko spominja na tarčo s temnordečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem),
- nenavaden občutek na koži, kot je mravljinčenje ali občutek gomazenja (parestezija),
- zmanjšan občutek ali občutljivost, zlasti na koži (hipestezija),
- močna menstrualna krvavitev (večina primerov ni bila resna, bili so začasni).

Poročanje o neželenih učinkih
Če pri otroku opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Comirnaty XFG

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –90 °C do –60 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo boste prevzeli zamrznjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C. Zamrznjeno cepivo se lahko po prevzemu shranjuje pri temperaturi od –90 °C do –60 °C ali pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Enoodmerne viale: cepivo v pakiranju po 10 enoodmernih vial, shranjeno pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 2 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Večodmerne viale: pakiranja z 10 vialami cepiva, shranjena pri temperaturi od –90 °C do –60 °C, lahko odtalite pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v 6 urah, posamezne viale pa lahko odtalite pri sobni temperaturi (do 30 °C) v 30 minutah.

Odtaljene (predhodno zamrznjene) viale: ko viale vzamete iz zamrzovalnika, jih lahko neodprte shranjujete in prevažate v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za do 10-tedensko obdobje; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen. Na zunanji ovojnini je treba označiti nov rok uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Pred uporabo je mogoče neodprte viale za do 12 ur shraniti pri temperaturi od 8 °C do 30 °C.

Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Odprte viale: po prvem prebodenju je treba cepivo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabiti v 12 urah, kar vključuje do 6-urni čas prevoza. Neporabljeno cepivo zavrzite.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v njem delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Comirnaty XFG
- Učinkovina mRNK cepiva proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi) se imenuje mRNK, ki kodira XFG.
  - Enoodmerna viala vsebuje 1 odmerek po 0,3 ml s po 10 mikrogrami mRNK, ki kodira XFG, na odmerek.
  - Večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 10 mikrogrami mRNK, ki kodira XFG, na odmerek.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - trometamol
  - trometamolijev klorid
  - saharoza
  - voda za injekcije

Izgled cepiva Comirnaty XFG in vsebina pakiranja
Cepivo je bistra do nekoliko opalescentna disperzija (pH: 6,9–7,9) v:
- enoodmernih vialah s po 1 odmerkom v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom ali
- večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in modro odstranljivo plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja z enoodmernimi vialami: 10 vial.
Velikost pakiranja z večodmernimi vialami: 10 vial.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvajalci
BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Nemčija

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**: Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България**: Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika**: Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark**: Pfizer ApS, Tlf.: +45 44 201 100
- **Deutschland**: BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti**: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα**: Pfizer Ελλάς A.E., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España**: Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France**: Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska**: Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland**: Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland**: Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia**: Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος**: Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija**: Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva**: Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország**: Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta**: Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge**: Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland**: Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich**: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska**: Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal**: Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija**: Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika**: Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500

- **Suomi/Finland**: Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige**: Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.

URL: www.comirnatyglobal.com

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Otroci, stari od 5 do 11 let
Cepivo Comirnaty XFG dajte intramuskularno kot enkraten odmerek 0,3 ml, ne glede na status predhodnega cepljenja proti COVID-19.

Pri posameznikih, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Comirnaty XFG dati vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 4 leta
Če otrok še ni prejel cepiva proti COVID-19, mu cepivo Comirnaty XFG dajte intramuskularno kot primarno serijo 2 odmerkov po 0,3 ml. Drugi odmerek dajte 8 tednov po prvem odmerku.

Če je otrok zaključil primarno serijo cepljenja proti COVID-19, mu cepivo Comirnaty XFG dajte intramuskularno kot enkratni odmerek 0,3 ml. Če je bil posameznik predhodno že cepljen s cepivom proti COVID-19, naj prejme odmerek cepiva Comirnaty XFG vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku cepiva proti COVID-19.

Če je otrok že prej prejel 1 ali 2 odmerka primarne serije s 3 odmerki po 3 mikrograme, vendar primarne serije cepljenja ni zaključil, mu lahko daste dodatna odmerka cepiva Comirnaty XFG 10 mikrogramov. Drugi odmerek lahko daste 3 tedne po prvem odmerku in nato še tretji odmerek vsaj 8 tednov po drugem odmerku.

Imunokompromitirani dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let
Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati dodatne odmerke.

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje pred uporabo
Cepivo Comirnaty XFG mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, da zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- **Preverite**, ali ima viala **modro plastično zaporko** in je ime cepiva **Comirnaty XFG 10 mikrogramov/odmerek disperzija za injiciranje** (dojenčki in otroci, stari od 6 mesecev do 11 let).

- Če je na nalepki viale drugo ime cepiva, glejte povzetek glavnih značilnosti cepiva za tisto formulacijo.
- Če je viala shranjena zamrznjena, jo je treba pred uporabo odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viale prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Pred uporabo se prepričajte, da so viale povsem odtaljene.
  - Enoodmerne viale: pakiranje z 10 enoodmernimi vialami se odtali v 2 urah.
  - Večodmerne viale: pakiranje z 10 večodmernimi vialami se odtali v 6 urah.
- Ko viale premaknete na hrambo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, posodobite rok uporabnosti na škatli.
- Neodprte viale lahko **shranjujete do 10 tednov pri temperaturi od 2 °C do 8 °C**; natisnjeni datum izteka roka uporabnosti (EXP) pri tem ne sme biti prekoračen.
- Posamezne zamrznjene viale je mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo do 12 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C. Z odtaljenimi vialami je mogoče rokovati na sobni svetlobi.

Priprava odmerkov 0,3 ml
- Pred uporabo premešajte tako, da previdno 10-krat obrnete. Ne stresajte.
- Pred premešanjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste neprozorne amorfne delce.
- Po premešanju mora biti cepivo bistra do nekoliko opalescentna disperzija brez vidnih delcev. Cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.
- Preverite, ali je viala enoodmerna viala ali večodmerna viala, in upoštevajte ustrezna navodila za rokovanje spodaj:
  - Enoodmerne viale
    - Izvlecite en 0,3-ml odmerek cepiva.
    - Vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
  - Večodmerne viale
    - Ena večodmerna viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.
    - Zamašek viale z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem za enkratno uporabo.
    - Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty XFG za dojenčke in otroke, stare od 6 mesecev do 11 let.
    - Za izvlek 6 odmerkov iz ene viale je treba uporabiti **injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora**. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viale.
    - En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
    - Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavrzite.
    - Na vialo zabeležite ustrezni datum/čas. Morebitno neuporabljeno cepivo zavrzite v 12 urah od prvega prebodenja.

Odstranjevanje
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.