

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica s ljubičastim poklopcem čiji se sadržaj prije primjene mora razrijediti.

Nakon razrjeđivanja, jedna bočica (0,45 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 ml) sadrži 30 mikrograma tozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).
Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju indiciran je u osoba u dobi od 12 godina i starijih za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije

Comirnaty se, nakon razrjeđivanja, primjenjuje intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml osobama u dobi od 12 godina i starijima bez obzira na njihov cijepljeni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

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

Teško imunokompromitirani u dobi od 12 godina i stariji

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

Pedijatrijska populacija

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

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

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Način primjene

Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju mora se nakon razrjeđivanja primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty sadrže 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

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

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

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Reakcije povezane s anksioznošću

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

Istodobno prisutne bolesti

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

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

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

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

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

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

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

Pomoćne tvari

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Comirnaty se može primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu Comirnaty zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

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

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

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgiya (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično

su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepjenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

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

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

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

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

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

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

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

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

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

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon daljnjeg docjepljivanja

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

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

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

Docjepljivanje nakon primarnog cijepjenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i iz iskustva nakon njegova stavljanja u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

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

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze ($\leq 2,8\%$) nego nakon primarnih doza cjepiva ($\leq 0,9\%$).

b. Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.

c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA

- cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
- d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
 - e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
 - f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
 - g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
 - h. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Djelotvornost

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

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

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

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

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

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

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

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

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

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

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

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

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

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

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 4) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 4. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja

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

Tablica 5. Test neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 – NT50 (titar)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – usporedba GMT vrijednosti i stope seroloških odgovora 1 mjesec nakon docjepljivanja i 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja – ispitanici u dobi od 18 do 55 godina bez dokaza infekcije u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja* – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost docjepljivanja[±]

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

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

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

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

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

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

Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih – nakon docjepljivanja

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

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

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja – ispitanici u dobi od 16 godina i stariji bez dokaza infekcije – populacija u koje se mogla procijeniti djelotvornost

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

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

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

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

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

O učinkovitosti doze cjepiva Comirnaty (30 µg) za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) zaključeno je iz podataka o imunogenosti iz neovisnog otvorenog kliničkog ispitivanja faze I/II (NCT04889209) koje su proveli Državni zavodi za zdravstvo u Sjedinjenim Američkim Državama. U tom su ispitivanju docijepljene dozom cjepiva Comirnaty (30 µg) odrasle osobe (u dobi od 19 do

80 godina) koje su dovršile primarno cijepljenje dvjema dozama cjepiva tvrtke Moderna od 100 µg (N = 51, srednja vrijednost dobi 54±17), jednom dozom cjepiva tvrtke Janssen (N = 53, srednja vrijednost dobi 48±14) ili dvjema dozama cjepiva Comirnaty od 30 µg (N = 50, srednja vrijednost dobi 50±18) najmanje 12 tjedana prije uključanja u ispitivanje i koje su navele da nisu imale infekciju virusom SARS-CoV-2. Docjepljivanje cjepivom Comirnaty povećalo je GMR titra neutralizirajućih protutijela nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Janssen 36 puta, nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Moderna 12 puta i nakon primarnog cijepljenja cjepivom Comirnaty 20 puta.

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

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

U interim analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 4 (podispitivanje E), 305 ispitanika u dobi od > 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 5 do 12 mjeseci nakon primanja 3. doze. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 7.

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

U podispitivanju D [podskupina iz ispitivanja 2 (faze 3) i ispitivanja 4 (faze 3)], 325 ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 90 do 180 dana nakon što su primili 3. dozu. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 7.

Tablica 7. Sažeti prikaz podataka o imunogenosti u ispitanika u C4591031 podispitivanju D (potpuna proširena skupina iz kohorte 2) i podispitivanju E (podskupina za ocjenjivanje imunogenosti iz proširene kohorte) koji su docijepljeni cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon docjepljivanja – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Opća toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Reproduktivna toksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

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

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

kolesterol

kalijev klorid

kalijev dihidrogenfosfat

natrijev klorid

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

saharoza

voda za injekcije

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

2 godine kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Unutar roka valjanosti od 2 godine, neotvorene bočice mogu se čuvati i transportirati na temperaturi od -25 °C do -15 °C tijekom jednokratnog razdoblja u trajanju do 2 tjedna i potom vratiti na temperaturu od -90 °C do -60 °C.

Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranje sa 195 bočica cjepiva može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 3 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznuta bočica

1 mjesec na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 2 godine.

Unutar 1 mjeseca čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u transportu može provesti do 48 sati.

Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 2 sata na temperaturi do 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature nakon vađenja iz zamrzivača

Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna:

- do 24 sata kad se čuva na temperaturi od -3 °C do 2 °C
- ukupno 4 sata kad se čuva na temperaturi od 8 °C to 30 °C; to uključuje i 2 sata na temperaturi do 30 °C kako je navedeno ranije.

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

Prijenos zamrznutih bočica čuvanih na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C)

- Poklopcem zatvoreni podlošci koji sadrže 195 bočica izvađeni iz zamrzivača u kojem su se čuvali na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 5 minuta.
- Otvoreni podlošci ili podlošci koji sadrže manje od 195 bočica izvađeni iz zamrzivača u kojem su se čuvali na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 3 minute.
- Kad se podlošci s bočicama vrate u zamrzivač nakon što su bili izloženi temperaturi do 25°C, moraju ostati u zamrzivaču najmanje 2 sata prije nego što se smiju ponovno izvaditi iz zamrzivača.

Prijenos zamrznutih bočica čuvanih na temperaturi -25 °C do -15 °C

- Poklopcem zatvoreni podlošci koji sadrže 195 bočica izvađeni iz zamrzivača (-25 °C do -15 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 3 minute.
- Otvoreni podlošci ili podlošci koji sadrže manje od 195 bočica izvađeni iz zamrzivača (-25 °C do -15 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 1 minutu.

Nakon što se bočica izvadi iz podloška s bočicama, mora se odmrznuti za primjenu.

Razrijeđeno cjepivo

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,45 ml koncentrata u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i ljubičastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 6 doza, vidjeti dio 6.6.

Veličina pakiranja: 195 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

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

- **Provjerite** ima li bočica **ljubičasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (12 godina i stariji).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Bočica se čuva zamrznuta i mora se odmrznuti prije razrjeđivanja. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 195 bočica može biti potrebno 3 sata da se odmrzne. Druga je mogućnost odmrznuti zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C i odmah primijeniti.
- Neotvorena bočica može se **čuvati do 1 mjesec na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Unutar 1 mjeseca čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u transportu može provesti do 48 sati.
- Pričekajte da odmrznuta bočica postigne sobnu temperaturu. Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 2 sata na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,8 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,8 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **6 sati**, što uključuje i vrijeme bilo kakvog transporta.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,3 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,25 ml od kojih se može dobiti 6 doza od 0,3 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty.
Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 6 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/20/1528/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

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

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je jednodozna ili višedozna bočica sa sivim poklopcem. Ne razrjeđivati prije primjene.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna višedozna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 ml) sadrži 30 mikrograma tozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju.

Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju indiciran je u osoba u dobi od 12 godina i starijih za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije

Comirnaty se primjenjuje intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml osobama u dobi od 12 godina i starijima bez obzira na njihov cijepljeni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

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

Teško imunokompromitirani u dobi od 12 godina i stariji

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

Pedijatrijska populacija

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

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

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Način primjene

Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju mora se primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6). Ne razrjeđivati prije primjene.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

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

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

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

Jednodozne bočice

Jedna jednodozna bočica cjepiva Comirnaty sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.

- Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva Comirnaty.
- Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Višedozne bočice

Jedna višedozna bočica cjepiva Comirnaty sadrži 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

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

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

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Reakcije povezane s anksioznošću

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

Istodobno prisutne bolesti

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

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

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

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

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

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Comirnaty se može primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu Comirnaty zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

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

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

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgiya (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično

su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepjenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

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

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

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

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

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

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

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

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

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

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon daljnjeg docjepljivanja

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

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

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

Docjepljivanje nakon primarnog cijepjenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i iz iskustva nakon njegova stavljanja u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

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

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze ($\leq 2,8\%$) nego nakon primarnih doza cjepiva ($\leq 0,9\%$)

b. Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.

c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA

- cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
- d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
 - e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
 - f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
 - g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
 - h. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Djelotvornost

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

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

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

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

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

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

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

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

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

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

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

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

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

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

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 4) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 4. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja

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

Tablica 5. Test neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 – NT50 (titar)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – usporedba GMT vrijednosti i stope seroloških odgovora 1 mjesec nakon docjepljivanja i 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja – ispitanici u dobi od 18 do 55 godina bez dokaza infekcije u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja* – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost docjepljivanja[±]

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

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

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

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

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

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

Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih – nakon docjepljivanja

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

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

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja – ispitanici u dobi od 16 godina i stariji bez dokaza infekcije – populacija u koje se mogla procijeniti djelotvornost

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

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

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

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

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

O učinkovitosti doze cjepiva Comirnaty (30 µg) za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) zaključeno je iz podataka o imunogenosti iz neovisnog otvorenog kliničkog ispitivanja faze I/II (NCT04889209) koje su proveli Državni zavodi za zdravstvo u Sjedinjenim Američkim Državama. U tom su ispitivanju docijepljene dozom cjepiva Comirnaty (30 µg) odrasle osobe (u dobi od 19 do

80 godina) koje su dovršile primarno cijepljenje dvjema dozama cjepiva tvrtke Moderna od 100 µg (N = 51, srednja vrijednost dobi 54±17), jednom dozom cjepiva tvrtke Janssen (N = 53, srednja vrijednost dobi 48±14) ili dvjema dozama cjepiva Comirnaty od 30 µg (N = 50, srednja vrijednost dobi 50±18) najmanje 12 tjedana prije uključanja u ispitivanje i koje su navele da nisu imale infekciju virusom SARS-CoV-2. Docjepljivanje cjepivom Comirnaty povećalo je GMR titra neutralizirajućih protutijela nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Janssen 36 puta, nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Moderna 12 puta i nakon primarnog cijepljenja cjepivom Comirnaty 20 puta.

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

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

U interim analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 4 (podispitivanje E), 305 ispitanika u dobi od > 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 5 do 12 mjeseci nakon primanja 3. doze. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 7.

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

U podispitivanju D [podskupina iz ispitivanja 2 (faze 3) i ispitivanja 4 (faze 3)], 325 ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 90 do 180 dana nakon što su primili 3. dozu. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 7.

Tablica 7. Sažeti prikaz podataka o imunogenosti u ispitanika u C4591031 podispitivanju D (potpuna proširena skupina iz kohorte 2) i podispitivanju E (podskupina za ocjenjivanje imunogenosti iz proširene kohorte) koji su docijepljeni cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon docjepljivanja – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Opća toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Reproduktivna toksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

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

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

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

2 godine kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

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

Jednodozne bočice

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

Višedozne bočice

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

Odmrznuta bočica

10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 2 godine.

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

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

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

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

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

Otvorena bočica

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Disperzija cjepiva Comirnaty isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna višedozna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica.

Veličine pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica ili 195 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

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

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

Priprema doza od 0,3 ml

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

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

Jednodozne bočice

EU/1/20/1528/013

Višedozne bočice

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

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

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica s narančastim poklopcem čiji se sadržaj prije primjene mora razrijediti.

Nakon razrjeđivanja, jedna bočica (1,3 ml) sadrži 10 doza od 0,2 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 10 mikrograma tozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).
Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju indiciran je u djece u dobi od 5 do 11 godina za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina)

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

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

Teško imunokompromitirani u dobi od 5 godina i stariji

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

Comirnaty 10 mikrograma/doza smije se primijeniti samo u djece u dobi od 5 do 11 godina.

Pedijatrijska populacija

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

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

Način primjene

Comirnaty 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju mora se nakon razrjeđivanja primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty sadrže 10 doza od 0,2 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 10 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje 10 doza iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

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

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

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Reakcije povezane s anksioznošću

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

Istodobno prisutne bolesti

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

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

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

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

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

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Comirnaty se može primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu Comirnaty zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

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

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

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

U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 401 dijete u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5 do 9 mjeseci) nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 22. ožujka 2022. (medijan trajanja praćenja 1,3 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepljenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 70\%$), umor ($> 40\%$), glavobolja ($> 30\%$), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje ($> 10\%$).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

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

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

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

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

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

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

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

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

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

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

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

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

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

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

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i iz iskustva nakon njegova stavljanja u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

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

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze ($\leq 2,8\%$) nego nakon primarnih doza cjepiva ($\leq 0,9\%$).

b. Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.

c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9.

- i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
- d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
 - e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
 - f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
 - g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
 - h. Crvenilo na mjestu primjene injekcije nastalo je većom učestalošću (vrlo često) u djece u dobi od 5 do 11 godina.
 - i. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče

imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

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

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

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

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

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

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

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

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

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

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

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

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

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

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

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 4) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 4. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine (djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 6.

Tablica 6. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

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

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

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

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

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

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

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

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 7.

Tablica 7. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Test	Vrijeme uzimanja uzorka ^a		
	1 mjesec nakon docjepljivanja (n ^b =67)	1 mjesec nakon 2. doze (n ^b =96)	1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720.9 (2280.1, 3247.0)	1253.9 (1116.0, 1408.9)	2.17 (1.76, 2.68)

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Opća toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Reproduktivna toksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

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

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

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

2 godine kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

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

Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranje s 10 bočica cjepiva može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 4 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznuta bočica

10-tjedno čuvanje i transport na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 2 godine.

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

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

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

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

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

Razrijeđeno cjepivo

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličine pakiranja: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

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

- **Provjerite** ima li bočica **narančasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 4 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

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

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty za djecu u dobi od 5 do 11 godina. Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.

- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

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

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica sa smeđim poklopcem čiji se sadržaj prije primjene mora razrijediti.

Nakon razrjeđivanja, jedna bočica (0,4 ml) sadrži 10 doza od 0,2 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 3 mikrograma tozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).
Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju indiciran je u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja nisu dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 niti preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2

Comirnaty 3 mikrograma/doza primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno u 3 doze (svaka od 0,2 ml) za primarno cijepljenje. Preporučuje se primijeniti drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

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

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja su dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2

Comirnaty 3 mikrograma/doza primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno kao jedna doza od 0,2 ml dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

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

Teško imunokompromitirani u dobi od 6 mjeseci do 4 godine

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

Međusobna zamjenjivost

Primarno cijepljenje može se provesti cjepivom Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ili Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ili njihovom kombinacijom), ali ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje ne smije se prekoračiti. Primarno cijepljenje provodi se samo jedanput.

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

Pedijatrijska populacija

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

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

Način primjene

Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju mora se nakon razrjeđivanja primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty sadrže 10 doza od 0,2 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 10 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje 10 doza iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Preporučeno mjesto za primjenu injekcije u dojenčadi u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci je anterolateralna strana bedra. U djece u dobi od 1 godine i starije, preporučeno mjesto za primjenu injekcije je anterolateralna strana bedra ili deltoidni mišić.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

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

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

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Reakcije povezane s anksioznošću

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

Istodobno prisutne bolesti

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

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

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

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

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

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon 3 doze

U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 1776 dojenčadi (1178 primilo je Comirnaty 3 µg i 598 primilo je placebo) bilo je u dobi od 6 do 23 mjeseca. Na temelju podataka u slijepom, placebo kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022., 570 dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (386 Comirnaty 3 µg i 184 placebo) praćeno je tijekom medijana od 1,3 mjeseca nakon treće doze.

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

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon 3 doze

U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 2750 djece (1835 Comirnaty 3 µg i 915 placebo) bilo je u dobi od 2 do 4 godine. Na temelju podataka u slijepom, placebo kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022., 886 djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (606 Comirnaty 3 µg i 280 placebo) praćeno je tijekom medijana od 1,4 mjeseca nakon treće doze.

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

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

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

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

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

U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 401 dijete u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5 do 9 mjeseci) nakon dovršetka primarnog cijepjenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 22. ožujka 2022. (medijan trajanja praćenja 1,3 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepjenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 70\%$), umor ($> 40\%$), glavobolja ($> 30\%$), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje ($> 10\%$).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

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

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

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

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

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

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

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

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

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

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

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

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

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

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

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i iz iskustva nakon njegova stavljanja u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija ^a
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip ^l , pruritus, urtikarija, angioedem ^b)
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit ^l
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost ^k
	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja; omamljenost ^k
	manje često	omaglica ^d ; letargija

	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca ^c
	nepoznato	parestezija ^d , hipoestezija ^d
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis ^d ; perikarditis ^d
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevd
	često	mučnina, povraćanje ^d
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem ^d
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima ^e
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje ^l
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; osjetljivost na mjestu primjene injekcije ^k ; umor; zimica; pireksija ^f , oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije ^h
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo ^d ; oticanje lica ^g

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

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojave.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Djelotvornost

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

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

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

primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

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

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

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 2.

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

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

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

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

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.

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

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

7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- d. n_2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

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

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

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

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

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

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

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

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

- f. Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

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

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

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

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

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 4) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 4. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebo kontroliranom razdoblju praćenja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine (djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 6.

Tablica 6. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosti usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

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

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

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

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

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

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

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

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 7.

Tablica 7. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Test	Vrijeme uzimanja uzorka ^a		
	1 mjesec nakon docjepljivanja (n ^b =67)	1 mjesec nakon 2. doze (n ^b =96)	1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720.9 (2280.1, 3247.0)	1253.9 (1116.0, 1408.9)	2.17 (1.76, 2.68)

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

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

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

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

Rezultati analize djelotvornosti cjepiva nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine prikazani su u tablici 8.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze – razdoblje slijepog praćenja – ispitanici bez dokaza infekcije prije 7. dana nakon primanja 3. doze – faza 2/3 – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (3 doze)

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

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

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

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

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

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

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

Uspoređeni su 50%-tni titri neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 između podskupine za analizu imunogenosti koja se sastojala od ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz faze 2/3 i ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3, 1 mjesec nakon primarnog cijepjenja s 3 doze

i nasumično odabrane podskupine ispitanika u dobi od 16 do 25 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja s 2 doze. Za to je upotrijebljen mikroneutralizacijski test protiv referentnog soja (USA_WA1/2020).

U primarnim analizama imunosne usporedivosti uspoređene su geometrijske srednje vrijednosti titara (upotrebom geometrijske srednje vrijednosti omjera [GMR]) i stope seroloških odgovora (definiranih kao postizanje najmanje 4-strukog povišenja SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na onaj prije 1. doze) u populaciji u kojoj se mogla procijeniti imunogenost, a koja se sastojala od ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca i od 2 do 4 godine te do 1 mjesec nakon 2. doze u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina. Unaprijed definirani kriteriji imunosne usporedivosti bili su zadovoljeni i za GMR i za razliku u serološkom odgovoru u obje dobne skupine (tablica 9).

Tablica 9. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – ispitanici u dobi od 6 mjeseci do 4 godine (ispitivanje 3) 1 mjesec nakon 3. doze i ispitanici u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) 1 mjesec nakon 2. doze – bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar) ^e							
Dob	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 mjesec nakon 3. doze)	Dob	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 mjesec nakon 2. doze)	Dob	GMR ^{c,d} (95% CI)
od 2 do 4 godine	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 godin a	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 mjesec a	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 godin a	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,19 (1,00; 1,42)
Razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar) ^e							
Dob	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 mjesec nakon 3. doze)	Dob	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 mjesec nakon 2. doze)	Dob	Razlika u stopama serološkog odgovora % ^h (95% CI ⁱ) ^j
od 2 do 4 godine	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	od 16 do 25 godin a	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,2 (1,5; 4,2)
od 6 do 23 mjesec a	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 godin a	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,2 (3,4; 4,2)

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

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza [(do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi)] prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 3. dozu (ispitivanje 3) i 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3), bez otkrivenog

virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu (ispitivanje 3) i negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID 19.

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Opća toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Reproduktivna toksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

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

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

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

2 godine kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

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

Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranje s 10 bočica cjepiva može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznuta bočica

10-tjedno čuvanje i transport na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 2 godine.

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

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

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

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

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

Razrijeđeno cjepivo

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličine pakiranja: 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

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

- **Provjerite** ima li bočica **smeđi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).

- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

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

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/20/1528/010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

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

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica sa sivim poklopcem. Ne razrjeđivati prije primjene.

Jedna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 ml) sadrži 15 mikrograma tozinamerana i 15 mikrograma riltozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju.

Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju indiciran je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 12 godina i starijih koje su prethodno dovršile barem primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije

Comirnaty Original/Omicron BA.1 primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml osobama u dobi od 12 godina i starijima koje su dovršile barem primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

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

Teško imunokompromitirani u dobi od 12 godina i stariji

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

Pedijatrijska populacija

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u djece mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Način primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju mora se primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6). Ne razrjeđivati prije primjene.

Bočice cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 sadrže 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

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

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

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Reakcije povezane s anksioznošću

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

Istodobno prisutne bolesti

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

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

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

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

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

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Budući da su razlike između cjepiva ograničene na sekvenciju proteina šiljka, a nema klinički značajnih razlika u njihovoj reaktogenosti, Comirnaty Original/Omicron BA.1 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 tijekom dojenja.

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Ispitanici u dobi od > 55 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.1 (četvrta doza)

U podskupini ispitanika iz ispitivanja 4 (faza 3), 305 odraslih u dobi od > 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) 4,7 do 11,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.1 iznosio je najmanje 1,7 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty (treća doza). Najčešće nuspojave u ispitanika starijih od 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 50%),

umor (> 40%), glavobolja (> 30%), mialgija (> 20%), zimica i artralgija (> 10%). Nisu identificirane nove nuspojave za cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Ispitanici u dobi od 18 do ≤ 55 godina – nakon docjepljivanja monovalentnim cjepivom Omicron BA.1 (četvrta doza)

Sigurnost docjepljivanja dozom cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 u osoba u dobi od 18 do ≤ 55 godina ekstrapolirana je iz sigurnosnih podataka prikupljenih u podskupini od 315 odraslih osoba u dobi od 18 do ≤ 55 godina koje su docijepljene (četvrta doza) cjepivom Omicron BA.1 30 µg (monovalentno) nakon dovršetka cijepjenja 3 dozama cjepiva Comirnaty. Najčešće nuspojave u tih ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 70%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica (> 30%) i artralgija (> 20%).

Comirnaty 30 µg

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

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

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

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

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

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

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

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

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

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

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

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

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

Docjepljivanje nakon primarnog cijepjenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepjenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.1 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često (\geq 1/10), često (\geq 1/100 i $<$ 1/10), manje često (\geq 1/1000 i $<$ 1/100), rijetko (\geq 1/10 000 i $<$ 1/1000), vrlo rijetko ($<$ 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.1 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; umor; zimica; pireksija ^f , oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo ^d ; oticanje lica ^e

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

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Djelotvornost

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Relativna imunogenost cjepiva u ispitanika u dobi od > 55 godina – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.1 (četvrta doza)

U interim analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 4 (podispitivanje E), 610 odraslih osoba starijih od 55 godina koje su dovršile cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je dozom (četvrta doza) jednog od sljedećih cjepiva: Comirnaty (30 µg) ili Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg). GMR i stope serološkog odgovora procjenjivane su 1 mjesec nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) do datuma prestanka prikupljanja podataka, 16 svibnja 2022., što predstavlja medijan praćenja od najmanje 1,7 mjeseci nakon docjepljivanja. Docjepljivanje cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) provedeno je 4,7 do 11,5 mjeseci (medijan 6,3 mjeseca) nakon treće doze.

Primarni cilj analize bio je procijeniti superiornost prema razini titra neutralizirajućih protutijela i neinferiornost prema stopi serološkog odgovora kao imunosnog odgovora protiv varijante omikron induciranog dozom cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) u odnosu na odgovor izazvan dozom cjepiva Comirnaty (30 µg) koje je kao četvrta doza primijenjeno ispitanicima starijima od 55 godina prethodno cijepljenima cjepivom Comirnaty.

Pokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) u odnosu na cjepivo Comirnaty (30 µg), s obzirom na to da je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR bila > 1 (tablica 2).

Serološki odgovor definiran je kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja u odnosu na početnu vrijednost (prije ispitivanog cijepjenja). Ako je početna vrijednost manja od donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantitation*, LLOQ), izmjerena vrijednost od $\geq 4 \times$ LLOQ nakon cijepjenja smatra se serološkim odgovorom.

Razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom na varijantu omikron između skupine cijepjene cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6%) i skupine cijepjene cjepivom Comirnaty (57%) iznosila je 14,6% (2-strani 95% CI: 4,0%; 24,9%). Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti.

Tablica 2. Podispitivanje E – Omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti za usporedbu između cijepnih skupina – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 4. doze – proširena kohorta – podskupina za imunogenost – ispitanici stariji od 55 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Test	Cijepna skupina (kako su randomizirani)	Vrijeme uzimanja uzorka ^a	N ^b	GMT (95% CI ^c)	GMR (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - omikron BA.1 - NT50 (titar)	Comirnaty (30 µg)	1 mjesec	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mjesec	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj - NT50 (titar)	Comirnaty (30 µg)	1 mjesec	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg)	1 mjesec	186	5933,2 (5188,2; 6785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

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

Napomena: podskupina za procjenu imunogenosti = uzorak od 230 ispitanika u svakoj cijepnoj skupini nasumično odabran iz proširene kohorte.

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

a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.

b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.

c. GMT i 2-strani 95% CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t- raspodjele). Rezultati testa manji od LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.

d. GMR i 2-strani 95% CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritama titara (cijepna skupina u odgovarajućem retku - Comirnaty [30 µg]) i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Comirnaty 30 µg

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

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

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

da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

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

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

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

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

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

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

a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.

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

- c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- d. n_2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

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

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

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

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

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

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

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

- a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- b. n¹ = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- d. n² = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.

- e. Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
- f. Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

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

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

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

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

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 5) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 5. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebo kontroliranom razdoblju praćenja

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

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

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

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

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

- b. n_2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
- c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
- d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
- e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
- f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
- g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

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

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

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

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

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

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

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja

Učinkovitost docjepljivanja cjepivom Comirnaty temeljila se na procjeni 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) u ispitivanju 2. U tom je ispitivanju docjepljivanje provedeno 5 do 8 mjeseci (medijan: 7 mjeseci) nakon druge doze. U ispitivanju 2, analize NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja u usporedbi s onim 1 mjesec nakon primarnog cijepjenja u osoba u dobi od 18 do 55 godina bez serološkog ili virološkog dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja pokazale su neinferiornost i omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i razlike u stopama serološkog odgovora. Serološki odgovor u ispitanika definiran je kao postizanje ≥ 4 -strukog povećanja vrijednosti NT50 u odnosu na početnu (prije primarnog cijepjenja). Ove su analize sažeto prikazane u tablici 6.

Tablica 6. Test neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 – NT50 (titar)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – usporedba GMT vrijednosti i stope seroloških odgovora 1 mjesec nakon docjepljivanja i 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja – ispitanici u dobi od 18 do 55 godina bez dokaza infekcije u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja* – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost docjepljivanja[±]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O učinkovitosti doze cjepiva Comirnaty (30 µg) za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepjenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) zaključeno je iz podataka o imunogenosti iz neovisnog otvorenog kliničkog ispitivanja faze I/II (NCT04889209) koje su proveli Državni zavodi za zdravstvo u Sjedinjenim Američkim Državama. U tom su ispitivanju docijepljene dozom cjepiva Comirnaty (30 µg) odrasle osobe (u dobi od 19 do

80 godina) koje su dovršile primarno cijepljenje dvjema dozama cjepiva tvrtke Moderna od 100 µg (N = 51, srednja vrijednost dobi 54±17), jednom dozom cjepiva tvrtke Janssen (N = 53, srednja vrijednost dobi 48±14) ili dvjema dozama cjepiva Comirnaty od 30 µg (N = 50, srednja vrijednost dobi 50±18) najmanje 12 tjedana prije uključanja u ispitivanje i koje su navele da nisu imale infekciju virusom SARS-CoV-2. Docjepljivanje cjepivom Comirnaty povećalo je GMR titra neutralizirajućih protutijela nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Janssen 36 puta, nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Moderna 12 puta i nakon primarnog cijepljenja cjepivom Comirnaty 20 puta.

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Opća toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Reproduktivna toksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)

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

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

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

2 godine kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

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

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

Odmrznuta bočica

10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 2 godine.

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

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

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

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

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

Otvorena bočica

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjeći izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2,25 ml disperzije u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 6 doza, vidjeti dio 6.6.

Veličine pakiranja: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju** (12 godina i stariji).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 6 sati da se odmrzne. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

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

- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1.
Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

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

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je jednodozna ili višedozna bočica sa sivim poklopcem. Ne razrjeđivati prije primjene.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna višedozna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 ml) sadrži 15 mikrograma tozinamerana i 15 mikrograma famtozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Tozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Original). Famtozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron BA.4-5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju.

Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju indiciran je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 12 godina i starijih.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml osobama u dobi od 12 godina i starijima bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirani u dobi od 12 godina i stariji

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

Pedijatrijska populacija

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

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

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Način primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju mora se primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6). Ne razrjeđivati prije primjene.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

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

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

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

Jednodozne bočice

Jedna jednodozna bočica cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.

- Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Višedozne bočice

Jedna višedozna bočica cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sadrži 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

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

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

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Reakcije povezane s anksioznošću

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

Istodobno prisutne bolesti

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

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

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

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranim osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može biti manja u imunokompromitiranim osoba.

Trajanje zaštite

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

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 izveden je iz podataka o cjepivu Comirnaty i cjepivu Comirnaty prilagođenom za omikron.

Comirnaty 30 µg

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

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

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

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

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

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

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

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

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

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

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

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

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

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja (vidjeti dio 5.1).

Comirnaty prilagođen za omikron

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

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

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

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

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

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

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama serološkog odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 2).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama serološkog odgovora (tablica 2).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 3).

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

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od \geq 56 godina	u dobi od \geq 56 godina Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 / Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina u dobi \geq 56 godina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od \geq 56 godina	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 / Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

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

- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije s uvjetima početnog titra neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepne skupine ili dobne skupine.

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

Tablica 3. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 –prije i 1 mjesec poslije docijepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzroka ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	prije cijepljenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	prije cijepljenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

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

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

Comirnaty 30 μ g

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

ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

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

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

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

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

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

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

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

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

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

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

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

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

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

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

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

novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

- * U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.
- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
 - n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
 - Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
 - n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
 - Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
 - Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

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

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

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

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

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 6) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebo kontroliranom razdoblju praćenja

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

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

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

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u

minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom $\leq 93\%$ pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnuтой smjesi < 300 mmHg)

- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotocnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
 - Dokazani šok (sistolčki tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
 - Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
 - Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
 - Smrt.
- a. n_1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
 - b. n_2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
 - c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
 - d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
 - e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
 - f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
 - g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

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

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

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

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

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

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

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja

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

Tablica 7. Test neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 – NT50 (titar)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – usporedba GMT vrijednosti i stope seroloških odgovora 1 mjesec nakon docjepljivanja i 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja – ispitanici u dobi od 18 do 55 godina bez dokaza infekcije u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja* – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost docjepljivanja[±]

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

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

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

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

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

- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa u obje vremenske točke uzimanja uzorka unutar zadanog razdoblja.
- GMT i 2-strani 95%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-strani 97,5%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritama testa i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

- d. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za GMR > 0,67 i ako je procjena GMR-a jednim brojem $\geq 0,80$.
- e. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa na provedenom testu na početku ispitivanja, 1 mjesec nakon druge doze i 1 mjesec nakon docjepljivanja unutar zadanog razdoblja. Te su vrijednosti nazivnici u izračunavanju postotaka.
- f. Broj ispitanika sa serološkim odgovorom na provedenom testu na primijenjenu dozu / u vremenskoj točki uzimanja uzorka. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
- g. Razlika u udjelima, izraženima u postocima (1 mjesec nakon docjepljivanja – 1 mjesec nakon druge doze).
- h. Prilagođeni Waldov 2-strani CI za razliku u udjelima, izraženo u postocima.
- i. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za postotnu razliku > -10%.

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

Podaci o relativnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 8. Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 88,5% do 97,9%), slično onoj opaženoj u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije. Među slučajevima primarne bolesti COVID-19 opaženima nakon 7. dana od docjepljivanja bilo je 7 primarnih slučajeva u skupini koja je primila cjepivo Comirnaty i 124 primarna slučaja u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja – ispitanici u dobi od 16 godina i stariji bez dokaza infekcije – populacija u koje se mogla procijeniti djelotvornost

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

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

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

- a. N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- b. $n1$ = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- c. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon docjepljivanja do kraja razdoblja praćenja.
- d. $n2$ = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.

- e. Relativna djelotvornost cjepiva Comirnaty u docijepljenoj skupini u odnosu na skupinu koja je primila placebo (nisu docijepljeni).
- f. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za relativnu djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno za vrijeme praćenja.

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Opća toksičnost

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

Genotoksičnost/kancerogenost

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

Reproduktivna toksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

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

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

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

2 godine kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

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

Jednodozne bočice

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

Višedozne bočice

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

Odmrznuta bočica

10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 2 godine.

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

datum isteka roka valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.

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

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

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

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

Otvorena bočica

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjeći izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Disperzija cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna višedozna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Veličine pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica.

Veličine pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty**

Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju (12 godina i stariji).

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

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
 - Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
 - Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
 - Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
 - Jednodozne bočice
 - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
 - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
 - Višedozne bočice
 - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
 - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
 - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
 - Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
 - Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka

Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

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

Jednodozne bočice

EU/1/20/1528/014

Višedozne bočice

EU/1/20/1528/008

EU/1/20/1528/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

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

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica s narančastim poklopcem čiji se sadržaj prije primjene mora razrijediti.

Nakon razrjeđivanja, jedna bočica (1,3 ml) sadrži 10 doza od 0,2 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 5 mikrograma tozinamerana i 5 mikrograma famtozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Tozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Original). Famtozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron BA.4-5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).

Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju indiciran je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2 u djece u dobi od 5 do 11 godina.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno kao jedna doza od 0,2 ml djeci u dobi od 5 do 11 godina bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirani u dobi od 5 godina i stariji

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza smije se primijeniti samo u djece u dobi od 5 do 11 godina.

Pedijatrijska populacija

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

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

Način primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju mora se nakon razrjeđivanja primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sadrže 10 doza od 0,2 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 10 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje 10 doza iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

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

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

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Reakcije povezane s anksioznošću

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

Istodobno prisutne bolesti

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

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

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

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

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

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 izveden je iz podataka o cjepivu Comirnaty i cjepivu Comirnaty prilagođenom za omikron.

Comirnaty

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

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

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

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

U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 401 dijete u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 μ g najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5 do 9 mjeseci) nakon dovršetka primarnog cijepjenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 22. ožujka 2022. (medijan trajanja praćenja 1,3 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepjenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 70%), umor (> 40%), glavobolja (> 30%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

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

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

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

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

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

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

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

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

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

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

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

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

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

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

Comirnaty prilagođen za omikron

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

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,6 mjeseci.

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

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

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

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

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

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

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

- U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze ($\leq 2,8\%$) nego nakon primarnih doza cjepiva ($\leq 0,9\%$).
- Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.
- Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
- Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
- Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
- Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
- Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).

- h. Crvenilo na mjestu primjene injekcije nastalo je većom učestalošću (vrlo često) u djece u dobi od 5 do 11 godina.
- i. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron

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

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

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

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

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

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

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

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

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

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama serološkog odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunskog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 3).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama serološkog odgovora (tablica 3).

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

Tablica 3. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty u podskupini ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2– populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

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

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

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

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzroka ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	prije cijepjenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	prije cijepjenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

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

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

Comirnaty

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

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

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

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

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

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

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

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

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

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n¹ = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n² = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.

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

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

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

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

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

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

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

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

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

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

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

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

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

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 7) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane

- ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
- e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
 - f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
 - g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebo za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 8. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza N^a=1305 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Placebo N^a=663 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u određenoj skupini.
- n¹ = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n² = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunskih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunskim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunске usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine

(djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 9.

Tablica 9. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosti usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19		od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina	
		10 µg/doza od 5 do 11 godina N ^a =264	30 µg/doza od 16 do 25 godina N ^a =253		
	Vremens ka točka ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Postigli cilj imunosti usporedivosti ^e (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost 50%-tnog titra neutraliziraj ućih protutijela^f (GMT^c)	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremens ka točka^b	n^g (%) (95% CI^h)	n^g (%) (95% CI^h)	Razlika %ⁱ (95% CI^f)	Postigli cilj imunosti usporedivosti^k (D/N)
Stopa serološkog odgovora (%) za 50%-tni titar neutraliziraj ućih protutijela^f	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja $\geq 4 \times$ LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

- N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
- e. Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem $\geq 0,8$.
- f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
- g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
- h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
- i. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
- j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
- k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 10.

Tablica 10. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Test	Vrijeme uzimanja uzorka ^a		
	1 mjesec nakon docjepljivanja (n ^b =67)	1 mjesec nakon 2. doze (n ^b =96)	1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
- c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-ovi i 2 strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženka štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)

2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

2 godine kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto se cjepivo po isporuci može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranje s 10 bočica cjepiva može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 4 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznuta bočica

10-tjedno čuvanje i transport na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 2 godine.

- Nakon što se cjepivo počne čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, na kutiji se mora zabilježiti novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora primijeniti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni rok valjanosti treba prekrižiti.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Novi rok valjanosti već mora biti zabilježen na kutiji tako da se vidi rok valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni rok valjanosti već mora biti prekrižen.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, i unutar razdoblja čuvanja od 10 tjedana na temperaturi između 2 °C i 8 °C.
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C do 30 °C, uključujući do 12 sati nakon prvog probijanja čepa.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Razrijeđeno cjepivo

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 °C do 30 °C nakon razrjeđivanja s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjeći izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrjeđivanja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1,3 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i narančastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 10 doza, vidjeti dio 6.6.

Veličine pakiranja: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **narančasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 4 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,3 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati**.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.

- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjevica Comirnaty Original/Omicron BA.4 5 za djecu u dobi od 5 do 11 godina. Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjevica.
- Ako količina cjevica koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjevico bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Njemačka
 Phone: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/011
 EU/1/20/1528/012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.
 Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je jednodozna ili višedozna bočica s plavim poklopcem. Ne razrjeđivati prije primjene.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna višedozna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 ml) sadrži 5 mikrograma tozinamerana i 5 mikrograma famtozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Tozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Original). Famtozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron BA.4-5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju.

Cjepivo je bistra do blago opalescentna zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza disperzija za injekciju indiciran je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2 u djece u dobi od 5 do 11 godina.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina)

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml djeci u dobi od 5 do 11 godina bez obzira na njihov cijepljeni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirani u dobi od 5 godina i stariji

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza smije se primijeniti samo u djece u dobi od 5 do 11 godina.

Pedijatrijska populacija

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza disperzija za injekciju mora se primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6). Ne razrjeđivati prije primjene.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

Jednodozne bočice

Jedna jednodozna bočica cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.

- Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Višedozne bočice

Jedna višedozna bočica cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sadrži 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepjenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima i njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepjenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

Prilikom samog postupka cijepjenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti

Cijepjenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepjenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranim osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može biti manja u imunokompromitiranim osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 izveden je iz podataka o cjepivu Comirnaty i cjepivu prilagođenom za omikron.

Comirnaty

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty 10 µg, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebom kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 80\%$), umor ($> 50\%$), glavobolja ($> 30\%$), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije ($\geq 20\%$), mialgija, zimica i proljev ($> 10\%$).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 401 dijete u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5 do 9 mjeseci) nakon dovršetka primarnog cijepjenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 22. ožujka 2022. (medijan trajanja praćenja 1,3 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepjenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 70\%$), umor ($> 40\%$), glavobolja ($> 30\%$), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje ($> 10\%$).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 90\%$), umor i glavobolja ($> 70\%$), mialgija i zimica ($> 40\%$), artralgija i pireksija ($> 20\%$).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty od 30 µg, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebom kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgiya (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je \geq 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgiya (> 20%).

U ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen \geq 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4 5 iznosio je najmanje 1,6 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%) i bol u mišićima (> 10%).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)

U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 50%), glavobolja (> 40%), bol u mišićima (> 20%), zimica (> 10%) i bol u zglobovima (> 10%).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija ^a
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija ^b , angioedem ^b)
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica ^d , letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca ^c
	nepoznato	parestezija ^d , hipoestezija ^d
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis ^d ; perikarditis ^d
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevd
	često	mučnina, povraćanje ^d
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem ^d
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima ^e
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje ⁱ
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; umor; zimica; pireksija ^f , oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije ^h
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo ^d ; oticanje lica ^g

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze ($\leq 2,8\%$) nego nakon primarnih doza cjepiva ($\leq 0,9\%$).

- b. Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.
- c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
- d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
- e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
- f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
- g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
- h. Učestalost crvenila na mjestu primjene injekcije bila je veća (vrlo često) u djece u dobi od 5 do 11 godina.
- i. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI 0,255 - 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI 0,37 - 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine,

usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepljenje i bili docijepljeni cjevivom Comirnaty primili su docjepnu dozu (četvrta doza) cjeviva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjeviva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu dozu cjeviva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjeviva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjevivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjeviva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjeviva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrije uzimanja uzorka ^a	Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^e	prije cijepljenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj - NT50 (titar) ^e	prije cijepljenja	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMTovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.

- d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa upotrebom modela linearne regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepljena skupina.
- e. SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama serološkog odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunogenog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 3).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama serološkog odgovora (tablica 3).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 4).

Tablica 3. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty u podskupini ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od \geq 56 godina	u dobi od \geq 56 godina Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina u dobi \geq 56 godina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od \geq 56 godina	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao \geq 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa $\geq 4 \times$ LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobnja skupina.

- d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
- e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
- f. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
- g. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a $\geq 0,8$.
- h. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
- i. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
- j. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
- k. Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
- l. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela ($<$ medijana, \geq medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
- m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $> -10\%$.
- n. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $> -5\%$.

Tablica 4. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 –prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzroka ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	prije cijepljenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	prije cijepljenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- c. GMTovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studenove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje faze 1/2/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepljenje i utvrđivanje djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključanja u

ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze

U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placebo. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepjenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepjenja ili do cijepjenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N^a = 18 198 slučajevi n^{1b} vrijeme praćenja^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 slučajevi n^{1b} vrijeme praćenja^c (n^{2d})	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)^e
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebo iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N ^a = 20 998 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI ^e)
svi ispitanici ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima;

novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

- * U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.
- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
 - n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
 - Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
 - n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
 - Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
 - Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebo, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 7) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebo kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Placebo slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI ^c)
nakon 1. doze ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u

minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom $\leq 93\%$ pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnuтой smjesi < 300 mmHg)

- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotocnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
 - Dokazani šok (sistolčki tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
 - Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
 - Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
 - Smrt.
- a. n_1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
 - b. n_2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
 - c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
 - d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
 - e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
 - f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
 - g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina ($n = 190$) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina ($n = 170$).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila $> 0,67$.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placeboom za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 8. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza N^a=1305 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Placebo N^a=663 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [brisa nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (brisa nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u određenoj skupini.
- n¹ = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n² = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placeboom kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunskih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunskim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunске usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine (djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 9.

Tablica 9. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunске usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19		od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina	
		10 µg/doza od 5 do 11 godina N ^a =264	30 µg/doza od 16 do 25 godina N ^a =253		
	Vremens ka točka ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Postigli cilj imunске usporedivosti ^e (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost 50%-tnog titra neutraliziraj ućih protutijela^f (GMT^c)	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremens ka točka ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Razlika % ⁱ (95% CI ⁱ)	Postigli cilj imunске usporedivosti ^k (D/N)
Stopa serološkog odgovora (%) za 50%-tni titar neutraliziraj ućih protutijela^f	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina;

NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja $\geq 4 \times$ LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

- N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
- Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
- n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
- Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
- Razlika u udjelima, izraženima u postocima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
- 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
- Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 10.

Tablica 10. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Test	Vrijeme uzimanja uzorka ^a		1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze
	1 mjesec nakon docjepljivanja (n ^b =67)	1 mjesec nakon 2. doze (n ^b =96)	
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.

- b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
- c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženka intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embrifetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 kolesterol
 trometamol

trometamolklorid
saharozna
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

18 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice

Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice

Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 višedoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznuta bočica

10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 18 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo prenese na temperaturu od 2 °C do 8 °C, na kutiju se mora zapisati novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora biti čuvano na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Na kutiji mora biti napisan novi datum isteka roka valjanosti koji se odnosi na datum isteka roka valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, unutar 10-tjednog razdoblja čuvanja na temperaturi između 2 °C i 8 °C
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C do 30 °C, uključujući i razdoblje do 12 sati nakon što je čep bočice prvi put probijen.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Otvorena bočica

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 °C do 30 °C, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak otvaranja ne isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Disperzija cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna višedozna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica.

Veličina pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **plavi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza disperzija za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
 - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
 - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.

- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
 - Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
 - Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
 - Jednodozne bočice
 - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
 - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
 - Višedozne bočice
 - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
 - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
 - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4 5 za djecu u dob od 5 do 11 godina.
- Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
 - Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
 - Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Njemačka
 Phone: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice

EU/1/20/1528/015

Višedozne bočice

EU/1/20/1528/016

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica sa smeđim poklopcem čiji se sadržaj prije primjene mora razrijediti.

Nakon razrjeđivanja, jedna bočica (0,4 ml) sadrži 10 doza od 0,2 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 1,5 mikrograma tozinamerana i 1,5 mikrograma famtozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Tozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Original). Famtozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron BA.4-5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).

Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju indiciran je u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja nisu dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 niti preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno u 3 doze (svaka od 0,2 ml) za primarno cijepljenje. Preporučuje se primijeniti drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ako dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navrší 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma ili dozom od 1,5/1,5 mikrograma.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja su dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma/doza) primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno kao jedna doza od 0,2 ml dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirani u dobi od 6 mjeseci do 4 godine

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Međusobna zamjenjivost

Primarno cijepljenje može se provesti cjepivom Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ili Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ili njihovom kombinacijom), ali ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje ne smije se prekoračiti. Primarno cijepljenje provodi se samo jedanput.

Međusobna zamjenjivost cjepiva Comirnaty s cjepivima protiv bolesti COVID-19 drugih proizvođača nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Način primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju mora se nakon razrjeđivanja primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sadrže 10 doza od 0,2 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 10 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje 10 doza iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Preporučeno mjesto za primjenu injekcije u dojenčadi u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci je anterolateralna strana bedra. U djece u dobi od 1 godine i starije, preporučeno mjesto za primjenu injekcije je anterolateralna strana bedra ili deltoidni mišić.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima ili njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnoj koži, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 izveden je iz podataka o cjepivu Comirnaty i cjepivu Comirnaty prilagođenom za omikron.

Comirnaty

Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon 3 doze

U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 1776 dojenčadi (1178 primilo je prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty 3 µg i 598 primilo je placebo) bilo je u dobi od 6 do 23 mjeseca. Na temelju podataka u slijepom, placebo kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022., 570 dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (386 Comirnaty 3 µg i 184 placebo) praćeno je tijekom medijana od 1,3 mjeseca nakon treće doze.

Najčešće nuspojave u dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila bilo koju od doza u sklopu primarnog cijepljenja uključivale su razdražljivost (> 60%), omamljenost (> 40%), smanjeni apetit (> 30%), osjetljivost na mjestu primjene injekcije (> 20%), crvenilo na mjestu primjene injekcije i vrućicu (> 10%).

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon 3 doze

U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 2750 djece (1835 Comirnaty 3 µg i 915 placebo) bilo je u dobi od 2 do 4 godine. Na temelju podataka u slijepom, placebo kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022., 886 djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (606 Comirnaty 3 µg i 280 placebo) praćeno je tijekom medijana od 1,4 mjeseca nakon treće doze.

Najčešće nuspojave u djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila bilo koju od doza u sklopu primarnog cijepljenja uključivale su bol na mjestu primjene injekcije i umor (> 40%), crvenilo na mjestu primjene injekcije i vrućicu (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty 10 µg, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebo kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 50%), glavobolja (> 30%), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije ($\geq 20\%$), mialgija, zimica i proljev (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docijepljivanja

U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 401 dijete u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5 do 9 mjeseci) nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 22. ožujka 2022. (medijan trajanja praćenja 1,3 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docijepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepljenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 70%), umor (> 40%), glavobolja (> 30%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgija i pireksija (> 20 %).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty 30 µg, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebo kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među

njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgiya (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepjenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepjenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je \geq 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgiya (> 20%).

U ispitivanju 4, placebo kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebo kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen \geq 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepjenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Docjepljivanje nakon primarnog cijepjenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepjenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron

Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 39 u dobi od 6 do 23 mjeseca koji su dovršili cijepjenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μ g) 2,1 do 8,6 mjeseci nakon primanja 3. doze. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,7 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca bile su razdražljivost (> 20%), smanjeni apetit (> 10%) i omamljenost (> 10%).

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 124 u dobi od 2 do 4 godine koji su dovršili cijepjenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,2 do 8,6 mjeseci nakon primanja 3. doze. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,8 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 2 do 4 godine bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 30%) i umor (> 20%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepjenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,6 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%) i bol u mišićima (> 10%).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)

U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepjenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 50%), glavobolja (> 40%), bol u mišićima (> 20%), zimica (> 10%) i bol u zglobovima (> 10%).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija ^a
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip ⁱ , pruritus, urtikarija, angioedem ^b)
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit ^j
Psijhijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost ^k
Poremećaji živčanog sustava	manje često	nesanica
	vrlo često	glavobolja; omamljenost ^k
	manje često	omaglica ^d ; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca ^c
	nepoznato	parestezija ^d , hipoestezija ^d
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis ^d ; perikarditis ^d
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevd
	često	mučnina, povraćanje ^d
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem ^d
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima ^e
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje ^l
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; osjetljivost na mjestu primjene injekcije ^k ; umor; zimica; pireksija ^f , oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije ^h
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo ^d ; oticanje lica ^g

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze ($\leq 2,8\%$) nego nakon primarnih doza cjepiva ($\leq 0,9\%$).

b. Učestalost angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.

c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.

d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.

e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.

f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.

g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).

h. Crvenilo na mjestu primjene injekcije nastalo je većom učestalošću (vrlo često) u sudionika u dobi od 6 mjeseci do 11 godina.

i. Učestalost osipa bila je u kategoriji „često“ u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca.

j. Učestalost smanjenog apetita bila je u kategoriji „vrlo često“ u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca.

k. Razdražljivost, osjetljivost na mjestu primjene injekcije i omamljenost odnose se na ispitanike u dobi od 6 do 23 mjeseca.

l. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI 0,37 - 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron

Imunogenost u doječadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – nakon docijepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 60 u dobi od 6 mjeseci do 4 godine docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) nakon što su prethodno primili 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju.

Mjesec dana nakon docjepljivanja (četvrta doza), docjepljivanje cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) izazvalo je viši titar neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4-5 (bez obzira na početni status u pogledu infekcije virusom SARS-CoV-2) u usporedbi s titrom u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupina u ispitivanju 6 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Dobna skupina	Vrijeme uzimanja uzorka ^a	Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)			
			Ispitivanje 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 3 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze	
			n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	od 6 mjesec i do 4 godine	prije cijepjenja	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 mjesec	58	1695,2 (1151,8; 2494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referentni soj - NT50 (titar) ^d	od 6 mjesec i do 4 godine	prije cijepjenja	57	2678,1 (1913,0; 3 749,2)	53	776,8 (536,4; 1125,0)
		1 mjesec	58	9733,0 (7708,2; 12 289,6)	53	9057,3 (7223,4; 11 356,8)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMT i 2-strani 95% CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa manji od LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4/BA.5).

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepjenje i bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primili su docjepnu dozu (četvrta doza) cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjepiva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrije uzimanja uzorka ^a	Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^e	prije cijepjenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj - NT50 (titar) ^e	prije cijepjenja	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMTovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa s upotrebom modela linearne regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepna skupina.
- SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepjenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty, dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama serološkog odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunogenog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 4).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u

ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama serološkog odgovora (tablica 4).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 5).

Tablica 4. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty iz podskupine ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom. Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4-struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa ≥ 4 × LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.

- b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobna skupina.
- d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
- e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
- f. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
- g. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a $\geq 0,8$.
- h. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepjenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
- i. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
- j. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
- k. Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
- l. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela ($<$ medijana, \geq medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
- m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $> -10\%$.
- n. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $> -5\%$.

Tablica 5. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 – prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzroka ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	prije cijepjenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	prije cijepjenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 1/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepjenje i

utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključanja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze

U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placebo. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N^a = 18 198 slučajevi n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 slučajevi n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)^e
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebo iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N ^a = 20 998 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI ^e)
svi ispitanici ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
- Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebo, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 8) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Placebo slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI) ^c
nakon 1. doze ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom $\leq 93\%$ pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotocnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda

b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda

c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.

d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.

e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.

f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.

g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među

ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebo za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 9. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 9. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza N^a=1305 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Placebo N^a=663 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara

bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.
- b. n_1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
- c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- d. n_2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunskih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršених 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunskim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunosne usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine (djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 10.

Tablica 10. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19		od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina	
		10 µg/doza od 5 do 11 godina N ^a =264	30 µg/doza od 16 do 25 godina N ^a =253		
	Vremens ka točka ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Postigli cilj imunosne usporedivosti ^e (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost 50%-tnog titra neutraliziraj ućih protutijela^f (GMT^c)	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremens ka točka ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Razlika % ⁱ (95% CI ^j)	Postigli cilj imunosne usporedivosti ^k (D/N)
Stopa serološkog odgovora (%) za 50%-tni titar neutraliziraj ućih protutijela^f	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja $\geq 4 \times$ LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

- N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
- Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem $\geq 0,8$.

- f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
- g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
- h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
- i. Razlika u udjelima, izraženima u postocima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
- j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
- k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 11.

Tablica 11. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Test	Vrijeme uzimanja uzorka ^a		
	1 mjesec nakon docjepljivanja (n ^b =67)	1 mjesec nakon 2. doze (n ^b =96)	1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720.9 (2280.1, 3247.0)	1253.9 (1116.0, 1408.9)	2.17 (1.76, 2.68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
- c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Djelotvornost i imunogenost primarnog cijepljenja s 3 doze u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine

Analiza djelotvornosti u ispitivanju 3 provedena je u cijeloj kombiniranoj populaciji ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine na temelju potvrđenih slučajeva u 873 ispitanika u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 381 ispitanika u skupini koja je primila placebo (randomizirani u omjeru 2:1) koji su primili sve 3 doze ispitivane intervencije tijekom razdoblja slijepog praćenja kad je glavna varijanta virusa koji je kružio u populaciji bila omikron varijanta virusa SARS-CoV-2 (BA.2) (datum prestanka prikupljanja podataka: 17. lipnja 2022.).

Rezultati analize djelotvornosti cjepiva nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine prikazani su u tablici 12.

Tablica 12. Djelotvornost cjepiva – prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze – razdoblje slijepog praćenja – ispitanici bez dokaza infekcije prije 7. dana nakon primanja 3. doze – faza 2/3 – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (3 doze)

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	COVID-19 mRNA cjepivo 3 µg/doza N^a=873 slučaja n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Placebo N^a=381 slučaj n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI^e)
u dobi od 6 mjeseci do 4 godine ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
u dobi od 2 do 4 godine	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Kratice: NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (prije 7. dana nakon primanja 3. doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 1 mjesec nakon 2. doze (ako je dostupno), kad su došli primiti 3. dozu (ako je dostupno), bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu, i s negativnim rezultatom NAAT-a [bris nosa] na bilo kojem neplaniranom dolasku prije 7. dana nakon primanja 3. doze) koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

- N = broj ispitanika u određenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 3. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.
- Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.

Djelotvornost cjepiva u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bila je slična onoj u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Kriteriji za teški oblik bolesti COVID-19 (opisani u planu ispitivanja, temeljeni na definiciji FDA i prilagođeni za djecu) bili su prisutni u 12 slučajeva (8 u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 4 u skupini koja je primila placebo) u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Među ispitanicima u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca, kriteriji za teški oblik bolesti COVID-19 bili su prisutni u 3 slučaja (2 u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 1 u skupini koja je primila placebo).

Analize imunogenosti provedene su u podskupini za utvrđivanje imunosne usporedivosti koja se sastojala od 82 ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz ispitivanja 3 i 143 ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3 bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 3. doze na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022.

Uspoređeni su 50%-tni titri neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 između podskupine za analizu imunogenosti koja se sastojala od ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz faze 2/3 i ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3, 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja s 3 doze i nasumično odabrane podskupine ispitanika u dobi od 16 do 25 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja s 2 doze. Za to je upotrijebljen mikroneutralizacijski test protiv referentnog soja (USA_WA1/2020).

U primarnim analizama imunosne usporedivosti uspoređene su geometrijske srednje vrijednosti titara (upotrebom geometrijske srednje vrijednosti omjera [GMR]) i stope seroloških odgovora (definiranih kao postizanje najmanje 4-strukog povišenja SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na onaj prije 1. doze) u populaciji u kojoj se mogla procijeniti imunogenost, a koja se sastojala od ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca i od 2 do 4 godine te do 1 mjesec nakon 2. doze u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina. Unaprijed definirani kriteriji imunosne usporedivosti bili su zadovoljeni i za GMR i za razliku u serološkom odgovoru u obje dobne skupine (tablica 13).

Tablica 13. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – ispitanici u dobi od 6 mjeseci do 4 godine (ispitivanje 3) 1 mjesec nakon 3. doze i ispitanici u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) 1 mjesec nakon 2. doze – bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar) ^e							
Dob	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 mjesec nakon 3. doze)	Dob	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 mjesec nakon 2. doze)	Dob	GMR ^{c,d} (95% CI)
od 2 do 4 godine	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 godin a	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 mjesec a	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 godin a	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,19 (1,00; 1,42)
Razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar) ^e							
Dob	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 mjesec nakon 3. doze)	Dob	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 mjesec nakon 2. doze)	Dob	Razlika u stopama serološkog odgovora % ^h (95% CI ⁱ) ^j
od 2 do 4 godine	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	od 16 do 25 godin a	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,2 (1,5; 4,2)
od 6 do 23 mjesec a	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 godin a	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,2 (3,4; 4,2)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV 2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza [(do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi] prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 3. dozu (ispitivanje 3) i 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3), bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu (ispitivanje 3) i negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi] i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID 19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja $\geq 4 \times$ LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

- a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima zadanog testa u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka za GMT i broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima zadanog testa i na početku ispitivanja i u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka za stopu seroloških odgovora.
- b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- c. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (mlađa dobna skupina minus skupina u dobi od 16 do 25 godina) i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
- d. Za svaku mlađu dobnu skupinu (od 2 do 4 godine, od 6 do 23 mjeseca), imunosna usporedivost na temelju GMR-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR omjer veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0.8 .
- e. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
- f. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom za zadani test u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka.
- g. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
- h. Razlika u udjelima, izraženima u postocima (mlađa dobna skupina minus skupina u dobi od 16 do 25 godina).
- i. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
- j. Za svaku mlađu dobnu skupinu (od 2 do 4 godine, od 6 do 23 mjeseca), imunosna usporedivost na temelju serološkog odgovora proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u udjelima veća od -10,0% pod uvjetom da su zadovoljeni kriteriji za imunosnu usporedivost na temelju GMR-a.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženka štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo

Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)

2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

2 godine kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto se cjepivo po isporuci može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranje s 10 bočica cjepiva može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznuta bočica

10-tjedno čuvanje i transport na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 2 godine.

- Nakon što se cjepivo počne čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, na kutiji se mora zabilježiti novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora primijeniti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni rok valjanosti treba prekrižiti.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Novi rok valjanosti već mora biti zabilježen na kutiji tako da se vidi rok valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni rok valjanosti već mora biti prekrižen.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, i unutar razdoblja čuvanja od 10 tjedana na temperaturi između 2 °C i 8 °C.
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući do 12 sati nakon prvog probijanja čepa.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Razrijeđeno cjepivo

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 °C do 30 °C nakon razrijeđivanja s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak razrijeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrijeđivanja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,4 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i smeđim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 10 doza, vidjeti dio 6.6.

Veličine pakiranja: 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Omicron/Original BA.4-5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **smeđi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).

- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 2,2 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati**.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.
Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/017

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je jednodozna ili višedozna bočica sa sivim poklopcem. Ne razrjeđivati prije primjene.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna višedozna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 ml) sadrži 30 mikrograma rakstozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Rakstozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron XBB.1.5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju.

Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju indiciran je u osoba u dobi od 12 godina i starijih za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 12 godina i starije

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml osobama u dobi od 12 godina i starijima bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirani u dobi od 12 godina i stariji

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 65 godina.

Način primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju mora se primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6). Ne razrjeđivati prije primjene.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

Jednodozne bočice

Jedna jednodozna bočica cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.

- Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Višedozne bočice

Jedna višedozna bočica cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima i njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnoj koži, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 izveden je iz podataka o prethodnim cjepivima Comirnaty.

Comirnaty 30 µg

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebo kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili

cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 80\%$), umor ($> 60\%$), glavobolja ($> 50\%$), mialgija ($> 40\%$), zimica ($> 30\%$), artralgiya ($> 20\%$), pireksija ($> 10\%$) i oticanje na mjestu primjene injekcije ($> 10\%$) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepjenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze cjepiva Comirnaty.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 90\%$), umor i glavobolja ($> 70\%$), mialgija i zimica ($> 40\%$), artralgiya i pireksija ($> 20\%$).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepjenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je ≥ 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 80\%$), umor ($> 60\%$), glavobolja ($> 40\%$), mialgija ($> 30\%$), zimica i artralgiya ($> 20\%$).

U ispitivanju 4, placebo kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebo kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen ≥ 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepjenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon daljnjeg docjepljivanja

O sigurnosti docjepljivanja cjepivom Comirnaty ispitanika u dobi od 12 godina i starijih zaključeno je na temelju podataka o sigurnosti docjepljivanja cjepivom Comirnaty iz ispitivanja u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih.

Podskupina od 325 odraslih u dobi od 18 do \leq 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty 90 do 180 dana nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty iznosio je 1,4 mjeseca do datuma prestanka prikupljanja podataka, 11. ožujka 2022. Najčešće nuspojave u tih ispitanika bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 70\%$), umor ($> 60\%$), glavobolja ($> 40\%$), mialgija i zimica ($> 20\%$) te artralgija ($> 10\%$).

Podskupina od 305 odraslih u dobi > 55 godina iz ispitivanja 4 (faze 3) koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty 5 do 12 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty iznosio je najmanje 1,7 mjeseci do datuma prestanka prikupljanja podataka, 16. svibnja 2022. Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty (treća doza). Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od > 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 60\%$), umor ($> 40\%$), glavobolja ($> 20\%$), mialgija i zimica ($> 10\%$).

Docjepljivanje nakon primarnog cijepjenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja (vidjeti dio 5.1).

Comirnaty prilagođen za omikron

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)

U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 60\%$), umor ($> 50\%$), glavobolja ($> 40\%$), bol u mišićima ($> 20\%$), zimica ($> 10\%$) i bol u zglobovima ($> 10\%$).

Tablični prikaz nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 12 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija ^a
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija ^b , angioedem ^b)
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica ^d ; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca ^c
	nepoznato	parestezija ^d , hipoestezija ^d
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis ^d ; perikarditis ^d
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev ^d
	često	mučnina, povraćanje ^d
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem ^d
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgiya; mialgiya
	manje često	bol u udovima ^e
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje ^h
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; umor; zimica; pireksija ^f , oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo ^d ; oticanje lica ^g

- a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze ($\leq 2,8\%$) nego nakon primarnih doza cjepiva ($\leq 0,9\%$)
- b. Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.
- c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
- d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
- e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
- f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
- g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
- h. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je

0,56 (95 % CI 0,37 - 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docijepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s 2 doze i docijepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50% -tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama serološkog odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 2).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjevivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama serološkog odgovora (tablica 2).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 3).

Tablica 2. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty u podskupini ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 / Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 / Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom. Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4 -struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa $\geq 4 \times$ LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije s uvjetima početnog titra neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepne skupine ili dobne skupine.
- SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
- Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
- Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
- Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a $\geq 0,8$.
- N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
- n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
- Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
- Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
- 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela ($<$ medijana, \geq medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
- Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $>10\%$.
- Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $>5\%$.

Tablica 3. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 –prije i 1 mjesec poslije docijepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzorka ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	prije cijepljenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	prije cijepljenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMTovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.

- d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4-5).

Comirnaty 30 µg

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje faze 1/2/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepjenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključanja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze

U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepljenja ili do cijepljenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N^a = 18 198 slučajevi n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 slučajevi n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)^e
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebo iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebom kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N ^a = 20 998 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI ^e)
svi ispitanici ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
- Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebo, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 6) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Placebo slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI ^c)
nakon 1. doze ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom $\leq 93\%$ pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotocnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

- a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
- b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
- c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
- d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
- e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
- f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
- g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među

ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih – nakon docjepljivanja

Učinkovitost docjepljivanja cjepivom Comirnaty temeljila se na procjeni 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) u ispitivanju 2. U tom je ispitivanju docjepljivanje provedeno 5 do 8 mjeseci (medijan: 7 mjeseci) nakon druge doze. U ispitivanju 2, analize NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja u usporedbi s onim 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja u osoba u dobi od 18 do 55 godina bez serološkog ili virološkog dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja pokazale su neinferiornost i omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i razlike u stopama serološkog odgovora. Serološki odgovor u ispitanika definiran je kao postizanje ≥ 4 -strukog povećanja vrijednosti NT50 u odnosu na početnu (prije primarnog cijepljenja). Ove su analize sažeto prikazane u tablici 7.

Tablica 7. Test neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 – NT50 (titar)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – usporedba GMT vrijednosti i stope seroloških odgovora 1 mjesec nakon docjepljivanja i 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja – ispitanici u dobi od 18 do 55 godina bez dokaza infekcije u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja* – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost docjepljivanja[±]

	n	1 mjesec nakon docjepljivanja (95% CI)	1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (95% CI)	1 mjesec nakon docjepljivanja - 1 mjesec nakon primarnog cijepljenja (97,5% CI)	Postignuta ciljana neinferiornost (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost (GMT ^b) 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	D ^d
Stopa seroloških odgovora (%) za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela [†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	D ⁱ

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

[†] SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (u prvih mjesec dana nakon docjepljivanja dozom cjepiva Comirnaty) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativna N-vezujuća protutijela [serum] i SARS-CoV-2 nije otkriven NAAT-om [bris nosa]) koji su imali i negativan NAAT (bris nosa) pri bilo kojem neplaniranom dolasku do 1 mjesec nakon docjepljivanja.

[±] Svi pogodni ispitanici koji su primili 2 doze cjepiva Comirnaty sukladno prvobitnoj randomizaciji, koji su drugu dozu primili unutar unaprijed definiranog razdoblja (između 19. i 42. dana nakon prve doze), docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty, nakon docjepljivanja imali su najmanje 1 valjan i određen rezultat imunogenosti na temelju uzorka krvi uzetog unutar odgovarajućeg razdoblja (između 28. i 42. dana nakon docjepljivanja) i u kojih nije bilo nikakvog drugog važnog odstupanja od plana ispitivanja prema procjeni kliničara.

- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa u obje vremenske točke uzimanja uzorka unutar zadanog razdoblja.
- GMT i 2-strani 95%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-strani 97,5%-tni CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritama testa i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
- Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za GMR > 0,67 i ako je procjena GMR-a jednim brojem $\geq 0,80$.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatom testa na provedenom testu na početku ispitivanja, 1 mjesec nakon druge doze i 1 mjesec nakon docjepljivanja unutar zadanog razdoblja. Te su vrijednosti nazivnici u izračunavanju postotaka.
- Broj ispitanika sa serološkim odgovorom na provedenom testu na primijenjenu dozu / u vremenskoj točki uzimanja uzorka. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
- Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (1 mjesec nakon docjepljivanja – 1 mjesec nakon druge doze).
- Prilagođeni Waldov 2-strani CI za razliku u udjelima, izraženo u postotcima.
- Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 97,5%-tnog CI za postotnu razliku > -10%.

Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih – nakon docjepljivanja
Interim analizom djelotvornosti u ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja provedenom u približno 10 000 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih uključenih iz ispitivanja 2, procijenjeni su potvrđeni slučajevi bolesti COVID-19 zabilježeni u razdoblju od najmanje 7. dana nakon docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka 5. listopada 2021., što odgovara medijanu praćenja od 2,5 mjeseci nakon docjepljivanja. Docjepljivanje je provedeno 5 do 13 mjeseci (medijan: 11 mjeseci) nakon druge doze. Djelotvornost docjepljivanja cjepivom Comirnaty nakon primarnog cijepjenja procijenjena je u odnosu na placebo docijepljenu skupinu koja je dovršila samo primarno cijepjenje.

Podaci o relativnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 8. Relativna djelotvornost cjepiva u ispitanika s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 88,5% do 97,9%), slično onoj opaženoj u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije. Među slučajevima primarne bolesti COVID-19 opaženima nakon 7. dana od docjepljivanja bilo je 7 primarnih slučajeva u skupini koja je primila cjepivo Comirnaty i 124 primarna slučaja u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja – ispitanici u dobi od 16 godina i stariji bez dokaza infekcije – populacija u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N^a=4695 slučajeva n1^b Vrijeme praćenja^c (n2^d)	Placebo N^a=4671 slučaj n1^b Vrijeme praćenja^c (n2^d)	Relativna djelotvornost cjepiva^e % (95% CI^f)
Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od docjepljivanja	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon docjepljivanja) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog dolaska i koji su imali negativan rezultat testa NAAT [obrisak nosa] prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon docjepljivanja).

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon docjepljivanja do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- Relativna djelotvornost cjepiva Comirnaty u docijepljenoj skupini u odnosu na skupinu koja je primila placebo (nisu docijepljeni).
- Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za relativnu djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno za vrijeme praćenja.

Imunogenost doze za docjepljivanje nakon primarnog cijepjenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

O učinkovitosti doze cjepiva Comirnaty (30 µg) za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepjenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) zaključeno je iz podataka o imunogenosti iz neovisnog otvorenog kliničkog ispitivanja faze I/II (NCT04889209) koje su proveli Državni zavodi za zdravstvo u Sjedinjenim Američkim Državama. U tom su ispitivanju docijepljene dozom cjepiva Comirnaty (30 µg) odrasle osobe (u dobi od 19 do

80 godina) koje su dovršile primarno cijepljenje dvjema dozama cjepiva tvrtke Moderna od 100 µg (N = 51, srednja vrijednost dobi 54±17), jednom dozom cjepiva tvrtke Janssen (N = 53, srednja vrijednost dobi 48±14) ili dvjema dozama cjepiva Comirnaty od 30 µg (N = 50, srednja vrijednost dobi 50±18) najmanje 12 tjedana prije uključanja u ispitivanje i koje su navele da nisu imale infekciju virusom SARS-CoV-2. Docjepljivanje cjepivom Comirnaty povećalo je GMR titra neutralizirajućih protutijela nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Janssen 36 puta, nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke Moderna 12 puta i nakon primarnog cijepljenja cjepivom Comirnaty 20 puta.

Heterologno docjepljivanje cjepivom Comirnaty procijenjeno je i u ispitivanju faze II pod nazivom CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), multicentričnom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju docjepljivanja trećom dozom cjepiva protiv bolesti COVID-19, u kojem je 107 odraslih ispitanika (medijan dobi 71 godina, interkvartilni raspon od 54 do 77 godina) randomizirano najmanje 70 dana nakon 2 doze cjepiva tvrtke AstraZeneca protiv bolesti COVID-19. Nakon primarnog cijepljenja cjepivom tvrtke AstraZeneca protiv bolesti COVID-19, GMR NT50 na testu neutralizacije pseudovirusa (divlji tip) povećao se 21,6 puta poslije heterolognog docjepljivanja cjepivom Comirnaty (n = 95).

Imunogenost u ispitanika u dobi od > 55 godina – nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty (30 µg)

U interim analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 4 (podispitivanje E), 305 ispitanika u dobi od > 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 5 do 12 mjeseci nakon primanja 3. doze. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 7.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina – nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty (30 µg)

U podispitivanju D [podskupina iz ispitivanja 2 (faze 3) i ispitivanja 4 (faze 3)], 325 ispitanika u dobi od 18 do ≤ 55 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) 90 do 180 dana nakon što su primili 3. dozu. Podatke o podskupini za ocjenjivanje imunogenosti vidjeti u tablici 9.

Tablica 9. Sažeti prikaz podataka o imunogenosti u ispitanika u C4591031 podispitivanju D (potpuna proširena skupina iz kohorte 2) i podispitivanju E (podskupina za ocjenjivanje imunogenosti iz proširene kohorte) koji su docijepljeni cjepivom Comirnaty (četvrta doza; 30 µg) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon docjepljivanja – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

	Doza/ vrijeme uzimanja uzorka ^a	Podispitivanje D (u dobi od 18 do ≤ 55 godina) Comirnaty 30 µg		Podispitivanje E (u dobi od > 55 godina) Comirnaty 30 µg	
		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – omikron BA.1 – NT50 (titar)	1/prije cijepljenja	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mjesec	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	1/prije cijepljenja	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1/1 mjesec	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Stopa serološkog odgovora 1 mjesec nakon 4. doze		N ^c	n ^e (%) (95% CI ^f)	N ^c	n ^e (%) (95% CI ^f)

SARS-CoV-2 neutralizacijski test – omikron BA.1 – NT50 (titar)	1/1 mjesec	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test – referentni soj – NT50 (titar)	1/1 mjesec	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

Napomena: Medijan vremena od 3. doze do 4. doze cjevica Comirnaty 30 µg iznosi 4,0 mjeseca za kohortu 2 u podispitivanju D i 6,3 mjeseca za proširenu kohortu u podispitivanju E.

Napomena: Potpuna proširena skupina iz podispitivanja D = kohorta 2 iz koje je isključena skupina probnih ispitanika (engl. *sentinel group*); podskupina za procjenu imunogenosti u podispitivanju E = uzorak od 230 ispitanika u svakoj cijepnoj skupini nasumično odabran iz proširene kohorte.

Napomena: u analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (prije uzimanja uzorka krvi 1 mjesec nakon ispitivanog cijepjenja) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom dolaska na ispitivano cijepjenje i dolaska 1 mjesec nakon ispitivanog cijepjenja, negativan rezultat testa NAAT [obrisak nosa] prilikom dolaska na cijepjenje i prilikom svakog drugog neplaniranog dolaska prije uzimanja uzorka krvi 1 mjesec nakon ispitivanog cijepjenja) i koji u povijesti bolesti nisu imali COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4 -struki porast od početne razine (prije ispitivanog cijepjenja). Ako su vrijednosti izmjerene na početku ispitivanja bile manje od LLOQ, vrijednosti $\geq 4 \times$ LLOQ izmjerene poslije cijepjenja smatrale su se serološkim odgovorom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepjenja i u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMT i 2-strani 95% CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa manji od LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
- Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjevica Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženka štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)

2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

18 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice

Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice

Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 višedoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznuta bočica

10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 18 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo prenese na temperaturu od 2 °C do 8 °C, na kutiju se mora zapisati novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora biti čuvano na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Na kutiji mora biti napisan novi datum isteka roka valjanosti koji se odnosi na datum isteka roka valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, unutar 10-tjednog razdoblja čuvanja na temperaturi između 2 °C i 8 °C
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući i razdoblje do 12 sati nakon što je čep bočice prvi put probijen.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Otvorena bočica

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 °C do 30 °C, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak otvaranja ne isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjeti čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Disperzija cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna višedozna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica.

Veličine pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica ili 195 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrograma)/doza disperzija za injekciju** (12 godina i stariji).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
 - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
 - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
 - Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
 - Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
 - Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
 - Jednodozne bočice
 - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
 - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
 - Višedozne bočice
 - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
 - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
 - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
 - Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
 - Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice

EU/1/20/1528/018

Višedozne bočice

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica s narančastim poklopcem čiji se sadržaj prije primjene mora razrijediti.

Nakon razrjeđivanja, jedna bočica (1,3 ml) sadrži 10 doza od 0,2 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 10 mikrograma rakstozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Rakstozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron XBB.1.5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).
Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju indiciran je u djece u dobi od 5 do 11 godina za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno kao jedna doza od 0,2 ml djeci u dobi od 5 do 11 godina bez obzira na njihov cijepljeni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirani u dobi od 5 godina i stariji

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza smije se primijeniti samo u djece u dobi od 5 do 11 godina.

Pedijatrijska populacija

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Način primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju mora se nakon **razrjeđivanja** primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrže 10 doza od 0,2 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 10 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje 10 doza iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima ili njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnoj koži, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 izveden je iz podataka o prethodnim cjepivima Comirnaty.

Comirnaty

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty 10 µg, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebom kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 50%), glavobolja (> 30%), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 20%), mialgija, zimica i proljev (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja
U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 401 dijete u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5 do 9 mjeseci) nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 22. ožujka 2022. (medijan trajanja praćenja 1,3 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepljenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 70%), umor (> 40%), glavobolja (> 30%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgijska i pireksija (> 20 %).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty 30 µg, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebo kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgijska i pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepljenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je ≥ 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 40%), mialgija (> 30%), zimica i artralgijska (> 20%).

U ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen ≥ 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Docjepljivanje nakon primarnog cijepjenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faza 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,6 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 60\%$), umor ($> 40\%$), glavobolja ($> 20\%$) i bol u mišićima ($> 10\%$).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)

U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 60\%$), umor ($> 50\%$), glavobolja ($> 40\%$), bol u mišićima ($> 20\%$), zimica ($> 10\%$) i bol u zglobovima ($> 10\%$).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija ^a
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija ^b , angioedem ^b)
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica ^d ; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca ^c
	nepoznato	parestezija ^d , hipoestezija ^d
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis ^d ; perikarditis ^d
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev ^d
	često	mučnina, povraćanje ^d
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem ^d
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima ^e
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje ⁱ
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; umor; zimica; pireksija ^f , oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije ^h
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo ^d ; oticanje lica ^g

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze ($\leq 2,8\%$) nego nakon primarnih doza cjepiva ($\leq 0,9\%$).

b. Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.

c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.

d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.

e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.

f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.

g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).

h. Crvenilo na mjestu primjene injekcije nastalo je većom učestalošću (vrlo često) u djece u dobi od 5 do 11 godina.

i. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI 0,37 - 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojave.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docijepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepljenje i bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primili su docjepnu dozu (četvrta doza) cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu

dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjepiva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrije uzimanja uzorka ^a	Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^e	prije cijepjenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj - NT50 (titar) ^e	prije cijepjenja	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMTovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa upotrebom modela linearne regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepna skupina.
- SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepjenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza)

cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama serološkog odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunosnog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 3).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama serološkog odgovora (tablica 3).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepjenja i 1 mjesec nakon cijepjenja (tablica 4).

Tablica 3. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepjenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty u podskupini ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepjenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepjenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)

Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ
--	-----	-------------------------------	-----	-------------------------------	-----	----------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom. Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4 -struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa $\geq 4 \times$ LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

- a. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- c. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobna skupina.
- d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
- e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
- f. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
- g. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a $\geq 0,8$.
- h. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
- i. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
- j. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
- k. Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
- l. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela ($<$ medijana, \geq medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
- m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $> 10\%$.
- n. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $> 5\%$.

Tablica 4. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 – prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzroka ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	prije cijepjenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	prije cijepjenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMTovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studenove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 1/2/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepjenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključanja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze

U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepjenja ili do cijepjenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N^a = 18 198 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Placebo N^a = 18 325 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)^e
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n¹ = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n² = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.

- e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebo iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N ^a = 20 998 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI ^e)
svi ispitanici ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
- Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebo, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 7) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebo kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Placebo slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI ^c)
nakon 1. doze ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom $\leq 93\%$ pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnuтой smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotocnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation, ECMO*)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda

b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda

c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.

d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane

- ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
- e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
 - f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
 - g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebo za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 8. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza N^a=1305 slučajevi n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Placebo N^a=663 slučajevi n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u određenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunskih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunskim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunskih usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine

(djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 9.

Tablica 9. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosti usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19		od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina	
		10 µg/doza od 5 do 11 godina N ^a =264	30 µg/doza od 16 do 25 godina N ^a =253		
	Vremens ka točka ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Postigli cilj imunosti usporedivosti ^e (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost 50%-tnog titra neutraliziraj ućih protutijela^f (GMT^c)	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremens ka točka^b	n^g (%) (95% CI^h)	n^g (%) (95% CI^h)	Razlika %ⁱ (95% CI^f)	Postigli cilj imunosti usporedivosti^k (D/N)
Stopa serološkog odgovora (%) za 50%-tni titar neutraliziraj ućih protutijela^f	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja $\geq 4 \times$ LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

- N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
- e. Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem $\geq 0,8$.
- f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrijeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
- g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
- h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
- i. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
- j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
- k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 10.

Tablica 10. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Test	Vrijeme uzimanja uzorka ^a		
	1 mjesec nakon docjepljivanja (n ^b =67)	1 mjesec nakon 2. doze (n ^b =96)	1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720.9 (2280.1, 3247.0)	1253.9 (1116.0, 1408.9)	2.17 (1.76, 2.68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- b. n = broj ispitanika s valjanima i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
- c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženka štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)

2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

18 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto se cjepivo po isporuci može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranje s 10 bočica cjepiva može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 4 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznuta bočica

10-tjedno čuvanje i transport na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 18 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo počne čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, na kutiji se mora zabilježiti novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora primijeniti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni rok valjanosti treba prekrižiti.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Novi rok valjanosti već mora biti zabilježen na kutiji tako da se vidi rok valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni rok valjanosti već mora biti prekrižen.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, i unutar razdoblja čuvanja od 10 tjedana na temperaturi između 2 °C i 8 °C.
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući do 12 sati nakon prvog probijanja čepa.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Razrijeđeno cjepivo

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 °C do 30 °C nakon razrjeđivanja s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjeći izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrjeđivanja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1,3 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i narančastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 10 doza, vidjeti dio 6.6.

Veličina pakiranja: 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **narančasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 4 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,3 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati**.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.

- Izvucite 0,2 ml cjevica Comirnaty Omicron XBB.1.5 za djecu u dobi od 5 do 11 godina. Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjevica.
- Ako količina cjevica koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjevico bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Mainz
 Njemačka
 Phone: +49 6131 9084-0
 Fax: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/021

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.
 Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je jednodozna ili višedozna bočica s plavim poklopcem. Ne razrjeđivati prije primjene.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna višedozna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,3 ml) sadrži 10 mikrograma rakstozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Rakstozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron XBB.1.5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju.

Cjepivo je bistra do blago opalescentna zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju indiciran je za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2 u djece u dobi od 5 do 11 godina.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju primjenjuje se intramuskularno kao jedna doza od 0,3 ml djeci u dobi od 5 do 11 godina bez obzira na njihov cijepni status za bolest COVID-19 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirani u dobi od 5 godina i stariji

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza smije se primijeniti samo u djece u dobi od 5 do 11 godina.

Pedijatrijska populacija

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju mora se primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6). Ne razrjeđivati prije primjene.

Najbolje mjesto je deltoidni mišić nadlaktice.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

Jednodozne bočice

Jedna jednodozna bočica cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži 1 dozu od 0,3 ml cjepiva.

- Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Višedozne bočice

Jedna višedozna bočica cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži 6 doza od 0,3 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 6 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima i njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnoj koži, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće.

Međutim, velika količina opservacijskih podataka prikupljenih u trudnica cijepljenih prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala povećanje štetnih ishoda trudnoće. Iako su podaci o ishodu trudnoća nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja trenutno ograničeni, nije opažen povećani rizik od pobačaja. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke dostupne za druge varijante cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati u trudnoći.

Dojenje

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja.

Međutim, ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da je sistemska izloženost dojilja cjepivu zanemariva. Opservacijski podaci prikupljeni u dojilja nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty ne pokazuju da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 može se primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 izveden je iz podataka o prethodnom cjepivu Comirnaty.

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu prvobitno odobrenog cjepiva Comirnaty 10 µg, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebom kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5

do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 50%), glavobolja (> 30%), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije (\geq 20%), mialgija, zimica i proljev (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 401 dijete u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 μ g najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5 do 9 mjeseci) nakon dovršetka primarnog cijepjenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 22. ožujka 2022. (medijan trajanja praćenja 1,3 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepjenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 70%), umor (> 40%), glavobolja (> 30%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno \geq 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgiya i pireksija (>20 %).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty od 30 μ g, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebo kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom \geq 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgiya (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepjenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je ≥ 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 80\%$), umor ($> 60\%$), glavobolja ($> 40\%$), mialgija ($> 30\%$), zimica i artralgija ($> 20\%$).

U ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen ≥ 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepljenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Docjepljivanje nakon primarnog cijepljenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepljenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4 5 iznosio je najmanje 1,6 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 60\%$), umor ($> 40\%$), glavobolja ($> 20\%$) i bol u mišićima ($> 10\%$).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)

U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 50%), glavobolja (> 40%), bol u mišićima (> 20%), zimica (> 10%) i bol u zglobovima (> 10%).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 5 godina i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija ^a
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip, pruritus, urtikarija ^b , angioedem ^b)
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit
Psijhijatrijski poremećaji	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	manje često	omaglica ^d ; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca ^c
	nepoznato	parestezija ^d , hipoestezija ^d
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis ^d ; perikarditis ^d
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljevd
	često	mučnina, povraćanje ^d
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem ^d
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima ^e
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje ⁱ
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; umor; zimica; pireksija ^f , oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije ^h
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo ^d ; oticanje lica ^g

a. U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze ($\leq 2,8\%$) nego nakon primarnih doza cjepiva ($\leq 0,9\%$).

b. Učestalost urtikarije i angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.

c. Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.

d. Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.

e. Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.

f. Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.

g. Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).

- h. Učestalost crvenila na mjestu primjene injekcije bila je veća (vrlo često) u djece u dobi od 5 do 11 godina.
- i. Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI 0,255 - 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI 0,37 - 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojava.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepljenje i bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primili su docjepnu dozu (četvrta doza) cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjepiva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrije uzimanja uzorka ^a	Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Oмикron BA.4-5 - NT50 (titar) ^e	prije cijepljenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj - NT50 (titar) ^e	prije cijepljenja	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMTovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa upotrebom modela linearne regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepna skupina.
- SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omikron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama serološkog odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunskog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 3).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama serološkog odgovora (tablica 3).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 4).

Tablica 3. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty u podskupini ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	u dobi od ≥ 56 godina Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g

Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina u dobi ≥ 56 godina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od ≥ 56 godina	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom. Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4 -struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa $\geq 4 \times$ LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobna skupina.
- SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
- Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
- Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
- Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a $\geq 0,8$.
- N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepljenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
- n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
- Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
- Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
- 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela ($<$ medijana, \geq medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
- Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $> -10\%$.
- Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $> -5\%$.

Tablica 4. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 – prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzroka ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	prije cijepjenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	prije cijepjenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMTovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studenove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 1/2/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepjenje i utvrđivanje djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina naviše, s time da je najmanje 40% ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključanja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze

U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placeba. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepjenja ili do cijepjenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N^a = 18 198 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Placebo N^a = 18 325 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)^e
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n¹ = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n² = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.

- e. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebo iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebo kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N ^a = 20 998 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI ^e)
svi ispitanici ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
- Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebo, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 7) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebo kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Placebo slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI ^c)
nakon 1. doze ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom $\leq 93\%$ pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnujoj smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotocnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda

b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda

c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.

d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane

- ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
- e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
 - f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
 - g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebo za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 8. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza N^a=1305 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Placebo N^a=663 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u određenoj skupini.
- n¹ = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n² = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunskih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunskim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunskih usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine

(djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 9.

Tablica 9. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosti usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19		od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina	
		10 µg/doza od 5 do 11 godina N ^a =264	30 µg/doza od 16 do 25 godina N ^a =253		
	Vremens ka točka ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Postigli cilj imunosti usporedivosti ^e (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost 50%-tnog titra neutraliziraj ućih protutijela^f (GMT^c)	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremens ka točka^b	n^g (%) (95% CI^h)	n^g (%) (95% CI^h)	Razlika %ⁱ (95% CI^f)	Postigli cilj imunosti usporedivosti^k (D/N)
Stopa serološkog odgovora (%) za 50%-tni titar neutraliziraj ućih protutijela^f	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja $\geq 4 \times$ LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

- N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
- e. Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem $\geq 0,8$.
- f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrijeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
- g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
- h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
- i. Razlika u udjelima, izraženima u postotcima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
- j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
- k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 10.

Tablica 10. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Test	Vrijeme uzimanja uzorka ^a		
	1 mjesec nakon docjepljivanja (n ^b =67)	1 mjesec nakon 2. doze (n ^b =96)	1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- b. n = broj ispitanika s valjanom i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
- c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženka štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)

2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

12 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice

Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice

Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 višedoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznuta bočica

10 tjedana čuvanja i transporta na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 12 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo prenese na temperaturu od 2 °C do 8 °C, na kutiju se mora zapisati novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora upotrijebiti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora biti čuvano na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Na kutiji mora biti napisan novi datum isteka roka valjanosti koji se odnosi na datum isteka roka valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni datum isteka roka valjanosti mora biti precrtan.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, unutar 10-tjednog razdoblja čuvanja na temperaturi između 2 °C i 8 °C
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C do 30 °C, uključujući i razdoblje do 12 sati nakon što je čep bočice prvi put probijen.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Otvorena bočica

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 °C do 30 °C, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak otvaranja ne isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i prvog otvaranja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Disperzija cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 isporučuje se u bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Jedna jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna višedozna bočica (2,25 ml) sadrži 6 doza od 0,3 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica.

Veličina pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **plavi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrograma)/doza disperzija za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
 - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
 - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
 - Jednodozne bočice
 - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
 - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.

- Višedozne bočice
 - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
 - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
 - Izvucite 0,3 ml cjevica Comirnaty Omicron XBB.1.5 za djecu u dobi od 5 do 11 godina.

Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjevica.
- Ako količina cjevica koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjevivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice

EU/1/20/1528/022

Višedozne bočice

EU/1/20/1528/023

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica sa smeđim poklopcem čiji se sadržaj prije primjene mora razrijediti.

Nakon razrjeđivanja, jedna bočica (0,4 ml) sadrži 10 doza od 0,2 ml, vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,2 ml) sadrži 3 mikrograma rakstozinamerana, mRNA cjepiva (modificiranih nukleozida, u lipidnim nanočesticama) protiv bolesti COVID-19.

Rakstozinameran je jednolančana glasnička RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (engl. *spike*, S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću *in vitro* transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica (Omicron XBB.1.5).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat).
Cjepivo je bijela do gotovo bijela zamrznuta disperzija (pH: 6,9 – 7,9).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju indiciran je u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja nisu dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 niti preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno u 3 doze (svaka od 0,2 ml) za primarno cijepljenje. Preporučuje se primijeniti drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ako dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navrší 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine koja su dovršila primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili preboljela infekciju virusom SARS-CoV-2

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza primjenjuje se, nakon razrjeđivanja, intramuskularno kao jedna doza od 0,2 ml dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Teško imunokompromitirani u dobi od 6 mjeseci do 4 godine

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze sukladno nacionalnim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

Međusobna zamjenjivost

Primarno cijepljenje može se provesti cjepivom Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ili Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ili njihovom kombinacijom), ali ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje ne smije se prekoračiti. Primarno cijepljenje provodi se samo jedanput.

Međusobna zamjenjivost cjepiva Comirnaty s cjepivima protiv bolesti COVID-19 drugih proizvođača nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Za detalje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu još ustanovljene.

Način primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju mora se nakon razrjeđivanja primijeniti intramuskularno (vidjeti dio 6.6).

Nakon razrjeđivanja, bočice cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrže 10 doza od 0,2 ml cjepiva. Da bi se iz jedne bočice dobilo 10 doza, potrebno je upotrebljavati štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje 10 doza iz iste bočice. Neovisno o vrsti štrcaljke i igle:

- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Nemojte kombinirati preostalo cjepivo iz više bočica.

Preporučeno mjesto za primjenu injekcije u dojenčadi u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci je anterolateralna strana bedra. U djece u dobi od 1 godine i starije, preporučeno mjesto za primjenu injekcije je anterolateralna strana bedra ili deltoidni mišić.

Nemojte ubrizgati cjepivo intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki s drugim cjepivima ili lijekovima.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za upute o odmrzavanju, rukovanju i zbrinjavanju cjepiva vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Preosjetljivost i anafilaksija

Zabilježeni su slučajevi anafilaksije. Potrebno je uvijek osigurati promptnu dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora cijepljene osobe u slučaju da nakon primjene cjepiva nastane anafilaktička reakcija.

Preporučuje se pažljivo promatranje najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Sljedeću dozu cjepiva ne smije se dati onima koji su imali anafilaktičku reakciju nakon prethodne doze cjepiva Comirnaty.

Miokarditis i perikarditis

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećani rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.8). Dostupni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa. Cijepljenim osobama (uključujući roditeljima ili njegovateljima) treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se nakon cijepljenja kod njih pojave simptomi koji upućuju na miokarditis ili perikarditis, kao što su (akutna i ustrajna) bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili palpitacije.

Zdravstveni radnici trebaju slijediti smjernice i/ili potražiti savjet specijalista radi dijagnoze i liječenja tog stanja.

Reakcije povezane s anksioznošću

Prilikom samog postupka cijepljenja mogu nastati reakcije povezane s anksioznošću, uključujući i vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili stresne reakcije (npr. omaglica, palpitacije, povećana srčana frekvencija, promjene krvnog tlaka, parestezija, hipoestezija i znojenje). Stresne su reakcije privremene i prolaze same od sebe. Osobama treba savjetovati da o simptomima obavijeste zdravstvenog radnika koji ih cijepi, radi procjene. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda zbog nesvjestice.

Istodobno prisutne bolesti

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od akutne, teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgoditi ako je prisutna manja infekcija i/ili malo povišena tjelesna temperatura.

Trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja krvi

Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo treba primjenjivati s oprezom osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili onima s trombocitopenijom ili nekim poremećajem zgrušavanja krvi (kao što je hemofilija), zato što nakon primjene intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost ovog cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući one koje primaju imunosupresivnu terapiju. Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u imunokompromitiranih osoba.

Trajanje zaštite

Trajanje zaštite stečene ovim cjepivom nije poznato i još se utvrđuje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i druga cjepiva, i cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti zaštitu svim cijepljenim osobama. Pojedinci možda neće biti potpuno zaštićeni dok ne protekne 7 dana od cijepljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 s drugim cjepivima nije ispitana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za druge formulacije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zaključak o sigurnosti cjepiva Comirnaty Omicron XBB 1.5 izveden je iz podataka o prethodnim cjepivima Comirnaty.

Comirnaty

Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon 3 doze

U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 1776 dojenčadi (1178 primilo je prvobitno odobreno cjepivo Comirnaty 3 µg i 598 primilo je placebo) bilo je u dobi od 6 do 23 mjeseca. Na temelju podataka u slijepom, placebo kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022., 570 dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (386 Comirnaty 3 µg i 184 placebo) praćeno je tijekom medijana od 1,3 mjeseca nakon treće doze.

Najčešće nuspojave u dojenčadi u dobi od 6 do 23 mjeseca koja su primila bilo koju od doza u sklopu primarnog cijepljenja uključivale su razdražljivost (> 60%), omamljenost (> 40%), smanjeni apetit (> 30%), osjetljivost na mjestu primjene injekcije (> 20%), crvenilo na mjestu primjene injekcije i vrućicu (> 10%).

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon 3 doze

U analizi ispitivanja 3 (faze 2/3), 2750 djece (1835 Comirnaty 3 µg i 915 placebo) bilo je u dobi od 2 do 4 godine. Na temelju podataka u slijepom, placebo kontroliranom razdoblju praćenja do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022., 886 djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila 3 doze za primarno cijepljenje (606 Comirnaty 3 µg i 280 placebo) praćeno je tijekom medijana od 1,4 mjeseca nakon treće doze.

Najčešće nuspojave u djece u dobi od 2 do 4 godine koja su primila bilo koju od doza u sklopu

primarnog cijepljenja uključivale su bol na mjestu primjene injekcije i umor (> 40%), crvenilo na mjestu primjene injekcije i vrućicu (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

U ispitivanju 3, ukupno je 3109 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty 10 µg, dok je ukupno 1538 djece u dobi od 5 do 11 godina primilo placebo. U vrijeme analize podataka prikupljenih u ispitivanju 3 faze 2/3 do 20. svibnja 2022. kao datuma prestanka njihova prikupljanja, 2206 (1481 Comirnaty 10 µg i 725 placebo) djece praćeno je ≥ 4 mjeseca nakon druge doze u placebom kontroliranom slijepom razdoblju praćenja. Procjena sigurnosti u ispitivanju 3 još je u tijeku.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina koja su primila 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 50%), glavobolja (> 30%), crvenilo i oticanje na mjestu primjene injekcije (≥ 20%), mialgija, zimica i proljev (> 10%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docijepljivanja

U podskupini u ispitivanju 3, ukupno je 401 dijete u dobi od 5 do 11 godina docijepljeno cjepivom Comirnaty 10 µg najmanje 5 mjeseci (u rasponu od 5 do 9 mjeseci) nakon dovršetka primarnog cijepljenja. Analiza podskupine iz ispitivanja 3 faze 2/3 temelji se na podacima prikupljenim do datuma prestanka prikupljanja podataka, 22. ožujka 2022. (medijan trajanja praćenja 1,3 mjeseca).

Sveukupni sigurnosni profil kod docijepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon primarnog cijepljenja. Najčešće nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 70%), umor (> 40%), glavobolja (> 30%), mialgija, zimica, crvenilo na mjestu primjene injekcije i oticanje (> 10%).

Adolescenti u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U analizi dugotrajnog praćenja sigurnosti tijekom ispitivanja 2, 2260 adolescenata (1131 primio je Comirnaty, a 1129 placebo) bilo je u dobi od 12 do 15 godina. Među njima je 1559 adolescenata (786 primilo je Comirnaty, a 773 placebo) praćeno ≥ 4 mjeseca nakon druge doze.

Sveukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bio je sličan onome opaženom u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih. Najčešće nuspojave u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 90%), umor i glavobolja (> 70%), mialgija i zimica (> 40%), artralgijska i pireksija (> 20 %).

Ispitanici u dobi od 16 godina i stariji – nakon 2 doze

U ispitivanju 2, ukupno je 22 026 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo najmanje 1 dozu cjepiva Comirnaty 30 µg, a ukupno 22 021 ispitanik u dobi od 16 godina ili starijih primio je placebo (uključujući 138 adolescenata u dobi od 16 i 17 godina u skupini koja je primila cjepivo i 145 adolescenata te dobi u skupini koja je primila placebo). Ukupno je 20 519 ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih primilo 2 doze cjepiva Comirnaty.

U vrijeme analize ispitivanja 2 s prestankom prikupljanja podataka 13. ožujka 2021. za placebom kontrolirano slijepo razdoblje praćenja do datuma otkrivanja jesu li ispitanici primili cjepivo ili placebo, ukupno je nakon druge doze cjepiva, a tijekom ≥ 4 mjeseca, praćen 25 651 (58,2%) ispitanik (13 031 koji je primio Comirnaty i 12 620 koji su primili placebo) u dobi od 16 godina ili stariji. Među njima je bilo ukupno 15 111 ispitanika (7704 koji su primili Comirnaty i 7407 koji su primili placebo) u dobi od 16 do 55 godina i ukupno 10 540 ispitanika (5327 koji su primili Comirnaty i 5213 koji su primili placebo) u dobi od 56 godina i starijih.

Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih koji su primili 2 doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 80%), umor (> 60%), glavobolja (> 50%), mialgija (> 40%), zimica (> 30%), artralgijska (> 20%), pireksija (> 10%) i oticanje na mjestu primjene injekcije (> 10%) i obično

su bile blagog ili umjerenog intenziteta te su se povukle u roku od nekoliko dana nakon cijepjenja. Nešto manja učestalost događaja reaktogenosti bila je povezana s većom dobi.

Sigurnosni profil u 545 ispitanika u dobi od 16 godina i starijih koji su primili Comirnaty, a bili su seropozitivni na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, bio je sličan onome opaženom u općoj populaciji.

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja

Podskupina od 306 odraslih ispitanika u dobi od 18 do 55 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepjenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 6 mjeseci (raspon: od 4,8 do 8,0 mjeseci) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 8,3 mjeseca (raspon od 1,1 do 8,5 mjeseci), a 301 ispitanik praćen je ≥ 6 mjeseci u razdoblju od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (22. studenog 2021.).

Sveukupni sigurnosni profil kod docjepljivanja bio je sličan onome viđenom nakon 2 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije ($> 80\%$), umor ($> 60\%$), glavobolja ($> 40\%$), mialgija ($> 30\%$), zimica i artralgija ($> 20\%$).

U ispitivanju 4, placebom kontroliranom ispitivanju docjepljivanja, ispitanici u dobi od 16 godina i stariji iz ispitivanja 2 docijepljeni su dozom cjepiva Comirnaty (5081 ispitanik) ili su primili placebo (5044 ispitanika) najmanje 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva Comirnaty. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,3 do 7,5 mjeseci) u slijepom, placebom kontroliranom razdoblju praćenja od docjepljivanja do datuma prestanka prikupljanja podataka (8. veljače 2022.). Među njima je 1281 ispitanik (895 Comirnaty i 386 placebo) bio praćen ≥ 4 mjeseca nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty. Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Podskupina od 825 adolescenata u dobi od 12 do 15 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 koji su dovršili izvorno cijepjenje dvjema dozama cjepiva Comirnaty docijepljena je cjepivom Comirnaty približno 11,2 mjeseca (raspon: od 6,3 do 20,1 mjesec) nakon druge doze. Sveukupno, za ispitanike koji su docijepljeni medijan vremena praćenja iznosio je 9,5 mjeseci (raspon: od 1,5 do 10,7 mjeseci) na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka njihova prikupljanja (3. studenog 2022.). Nisu identificirane nove nuspojave na cjepivo Comirnaty.

Docjepljivanje nakon primarnog cijepjenja drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19

U 5 samostalnih ispitivanja primjene doze cjepiva Comirnaty za docjepljivanje osoba koje su dovršile primarno cijepjenje drugim odobrenim cjepivom protiv bolesti COVID-19 (heterologno docjepljivanje) nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Comirnaty prilagođen za omikron

Dojenčad u dobi od 6 do 23 mjeseca – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 39 u dobi od 6 do 23 mjeseca koji su dovršili cijepjenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) 2,1 do 8,6 mjeseci nakon primanja 3. doze. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,7 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca bile su razdražljivost ($> 20\%$), smanjeni apetit ($> 10\%$) i omamljenost ($> 10\%$).

Djeca u dobi od 2 do 4 godine – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faze 3), njih 124 u dobi od 2 do 4 godine koji su dovršili cijepjenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) 2,2 do 8,6 mjeseci nakon primanja 3. doze. Medijan praćenja

ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,8 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 2 do 4 godine bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 30%) i umor (> 20%).

Djeca u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U podskupini ispitanika u ispitivanju 6 (faza 3), njih 113 u dobi od 5 do 11 godina koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma) 2,6 do 8,5 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,6 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 40%), glavobolja (> 20%) i bol u mišićima (> 10%).

Ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – nakon docjepljivanja cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (četvrta doza)

U podskupini ispitanika iz ispitivanja 5 (faza 2/3), njih 107 u dobi od 12 do 17 godina, 313 u dobi od 18 do 55 godina i 306 u dobi od 56 godina i starijih koji su dovršili cijepljenje 3 dozama cjepiva Comirnaty docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma) 5,4 do 16,9 mjeseci nakon što su primili 3. dozu. Medijan praćenja ispitanika koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iznosio je najmanje 1,5 mjeseci.

Ukupni sigurnosni profil cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za docjepljivanje (četvrta doza) bio je sličan onome opaženom nakon 3 doze. Najčešće nuspojave u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih bile su bol na mjestu primjene injekcije (> 60%), umor (> 50%), glavobolja (> 40%), bol u mišićima (> 20%), zimica (> 10%) i bol u zglobovima (> 10%).

Tablični prikaz nuspojava u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u daljnjem tekstu prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima cjepiva Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i iz iskustva nakon stavljanja cjepiva Comirnaty u promet u osoba u dobi od 6 mjeseci i starijih

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija ^a
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. osip ⁱ , pruritus, urtikarija, angioedem ^b)
	nepoznato	anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni apetit ^j
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost ^k
	manje često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja; omamljenost ^k
	manje često	omaglica ^d ; letargija
	rijetko	akutna periferna paraliza ličnog živca ^c

	nepoznato	parestezija ^d , hipoestezija ^d
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	miokarditis ^d ; perikarditis ^d
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev ^d
	često	mučnina, povraćanje ^d
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hiperhidroza; noćno znojenje
	nepoznato	multiformni eritem ^d
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija; mialgija
	manje često	bol u udovima ^e
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	nepoznato	obilno menstrualno krvarenje ^l
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol na mjestu primjene injekcije; osjetljivost na mjestu primjene injekcije ^k ; umor; zimica; pireksija ^f , oticanje na mjestu primjene injekcije
	često	crvenilo na mjestu primjene injekcije ^h
	manje često	astenija; malaksalost; pruritus na mjestu primjene injekcije
	nepoznato	jako oticanje ekstremiteta u koji je primijenjeno cjepivo ^d ; oticanje lica ^g

- U ispitanika u dobi od 5 godina i starijih zabilježena je veća učestalost limfadenopatije nakon docjepne doze ($\leq 2,8\%$) nego nakon primarnih doza cjepiva ($\leq 0,9\%$).
- Učestalost angioedema bila je u kategoriji „rijetko“.
- Tijekom razdoblja praćenja sigurnosti primjene u kliničkom ispitivanju do 14. studenog 2020., akutna periferna paraliza (ili pareza) ličnog živca zabilježena je u četiri ispitanika u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19. Nastupila je 37. dana nakon 1. doze (ispitanik nije primio 2. dozu) te 3., 9. i 48. dana nakon 2. doze. U skupini koja je primila placebo nije bilo zabilježenih slučajeva akutne periferne paralize (ili pareze) ličnog živca.
- Nuspojava utvrđena nakon stavljanja cjepiva u promet.
- Odnosi se na ruku u koju je primijenjeno cjepivo.
- Veća učestalost pireksije bila je opažena nakon 2. doze nego nakon prve doze.
- Nakon stavljanja cjepiva u promet prijavljeno je oticanje lica kod primatelja cjepiva kojima je u prošlosti primjenjivana injekcija dermalnih punila (filera).
- Crvenilo na mjestu primjene injekcije nastalo je većom učestalošću (vrlo često) u sudionika u dobi od 6 mjeseci do 11 godina.
- Učestalost osipa bila je u kategoriji „često“ u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca.
- Učestalost smanjenog apetita bila je u kategoriji „vrlo često“ u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca.
- Razdražljivost, osjetljivost na mjestu primjene injekcije i omamljenost odnose se na ispitanike u dobi od 6 do 23 mjeseca.
- Čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno.

Opis odabranih nuspojava

Miokarditis i perikarditis

Povećani rizik od miokarditisa nakon primjene cjepiva Comirnaty najveći je u mlađih muških osoba (vidjeti dio 4.4).

U dvama velikim europskim farmakoepidemiološkim ispitivanjima procijenjen je povećan rizik u mlađih muških osoba nakon primjene druge doze cjepiva Comirnaty. U jednom je ispitivanju utvrđeno da je u razdoblju od 7 dana nakon druge doze bilo oko 0,265 (95 % CI 0,255 – 0,275) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 12 do 29 godina na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama. U drugom ispitivanju, u razdoblju od 28 dana nakon druge doze, zabilježeno je 0,56 (95 % CI 0,37 - 0,74) dodatnih slučajeva miokarditisa u muških osoba u dobi od 16 do 24 godine na njih 10 000, u usporedbi s neizloženim osobama.

Na temelju ograničenih podataka, čini se da je rizik od miokarditisa i perikarditisa nakon cijepljenja cjepivom Comirnaty u djece u dobi od 5 do 11 godina manji nego u djece u dobi od 12 do 17 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

4.9 Predoziranje

Dostupni su podaci o predoziranju u 52 ispitanika uključena u kliničko ispitivanje koja su zbog pogreške u razrjeđivanju primila 58 mikrograma cjepiva Comirnaty. Cijepljeni ispitanici nisu prijavili povećanje reaktogenosti ili nuspojave.

U slučaju predoziranja, preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Glasnička RNA modificiranih nukleozida u cjepivu Comirnaty formulirana je u lipidnim nanočesticama koje omogućuju ulazak nereplicirajuće RNA u stanice domaćina što dovodi do prolazne ekspresije antigena S virusa SARS-CoV-2. Ova mRNA kodira protein S pune duljine, usidren u virusnu membranu, s dvije točkaste mutacije unutar središnje uzvojnice. Mutacija ove dvije aminokiseline u prolin drži protein S u antigenski poželjnoj prefuzijskoj konformaciji. Cjepivo potiče imunosni odgovor i u obliku neutralizirajućih protutijela i u obliku staničnog imunosnog odgovora na antigen šiljka, S (engl. *spike*), što može pridonijeti zaštiti od bolesti COVID-19.

Djelotvornost

Comirnaty prilagođen za omikron

Imunogenost u doječadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – nakon docjepljivanja (četvrta doza)
U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 60 u dobi od 6 mjeseci do 4 godine docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) nakon što su prethodno primili 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju.

Mjesec dana nakon docjepljivanja (četvrta doza), docjepljivanje cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) izazvalo je viši titar neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4-5 (bez obzira na početni status u pogledu infekcije virusom SARS-CoV-2) u usporedbi s titrom u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupina u ispitivanju 6 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Dobna skupina	Vrijeme uzimanja uzorka ^a	Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)			
			Ispitivanje 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 3 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze	
			n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	od 6 mjesec i do 4 godine	prije cijepjenja	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 mjesec	58	1695,2 (1151,8; 2494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referentni soj - NT50 (titar) ^d	od 6 mjesec i do 4 godine	prije cijepjenja	57	2678,1 (1913,0; 3 749,2)	53	776,8 (536,4; 1125,0)
		1 mjesec	58	9733,0 (7708,2; 12 289,6)	53	9057,3 (7223,4; 11 356,8)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMT i 2-strani 95% CI izračunati su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa manji od LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4/BA.5).

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika u ispitivanju 6, njih 103 u dobi od 5 do 11 godina koji su prethodno primili 2 doze za primarno cijepjenje i bili docijepljeni cjepivom Comirnaty primili su docjepnu dozu (četvrta doza) cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Rezultati uključuju podatke o imunogenosti iz poredbene podskupine ispitanika u dobi od 5 do 11 godina iz ispitivanja 3 koji su primili 3 doze cjepiva Comirnaty. Među ispitanicima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili četvrtu dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i onima u dobi od 5 do 11 godina koji su primili treću dozu cjepiva Comirnaty, njih 57,3% odnosno 58,4% na početku je bilo pozitivno na virus SARS-CoV-2.

Imunosni odgovor 1 mjesec nakon docjepljivanja (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rezultirao je titrom neutralizirajućih protutijela specifičnih za omikron BA.4/BA.5 koji je uglavnom bio sličan sličan titru u poredbenoj skupini koja je primila 3 doze cjepiva Comirnaty. Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 također je izazvalo titar protutijela specifičnih za referentni soj sličan titru u poredbenoj skupini.

Rezultati ispitivanja imunogenosti cjepiva nakon docjepljivanja u ispitanika u dobi od 5 do 11 godina prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Ispitivanje 6 – Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti i geometrijske srednje vrijednosti titra – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije – u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrije uzimanja uzorka ^a	Cijepna skupina (prema dodijeljenosti/randomizaciji)				
		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. doza i 1 mjesec nakon 4. doze		Ispitivanje 3 Comirnaty 10 µg 3. doza i 1 mjesec nakon 3. doze		Ispitivanje 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omikron BA.4-5 - NT50 (titar) ^e	prije cijepjenja	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mjesec	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referentni soj - NT50 (titar) ^e	prije cijepjenja	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,7; 1658,2)	-
	1 mjesec	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMTovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a za test i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih rezultata testa s upotrebom modela linearne regresije u kojem su kovarijate bile početni logaritamski transformirani titar neutralizirajućih protutijela, infektivni status nakon početka ispitivanja i cijepna skupina.
- SARS-CoV-2 NT50 bili su utvrđeni pomoću validiranog testa s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).

Imunogenost u ispitanika u dobi od 12 godina i starijih – nakon docjepljivanja (četvrta doza)

U analizi podskupine ispitanika iz ispitivanja 5, njih 105 u dobi od 12 do 17 godina, 297 u dobi od 18 do 55 godina i 286 u dobi od 56 godina i starijih, koji su prethodno dovršili primarno cijepljenje s 2 doze i docjepljivanje cjepivom Comirnaty, docijepljeno je (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, onima u dobi od 18 do 55 godina i onima u dobi od 56 godina i starijima bilo je 75,2%, 71,7% odnosno 61,5% pozitivnih na virus SARS-CoV-2 na početku ispitivanja.

Analizama 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela (NT50) na virus omikron BA.4-5 u usporedbi s referentnim sojem, u ispitanika u dobi od 56 godina i starijih koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 u usporedbi s podskupinom ispitanika iz ispitivanja 4 koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty, dokazana je superiornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad cjepivom Comirnaty na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) kao i neinferiornost na temelju razlike u stopama serološkog odgovora s obzirom na odgovor na omikron BA.4-5 i neinferiornost imunskog odgovora na referentni soj na temelju GMR-a (tablica 4).

Analizama NT50 na omikron BA.4/BA.5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim koji su docijepljeni (četvrta doza) cjepivom Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 dokazana je neinferiornost odgovora na omikron BA.4-5 u ispitanika u dobi od 18 do 55 godina u usporedbi s ispitanicima u dobi od 56 godina i starijim i u GMR-u i u razlici u stopama serološkog odgovora (tablica 4).

U ispitivanju je u ispitanika koji su primili docjepnu dozu (četvrta doza) procijenjena i razina NT50 protutijela na omikron BA.4-5 SARS-CoV-2 i na referentne sojeve prije cijepljenja i 1 mjesec nakon cijepljenja (tablica 5).

Tablica 4. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 iz ispitivanja 5 i Comirnaty iz podskupine ispitanika iz ispitivanja 4 – ispitanici s dokazom ili bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u koje se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Ispitivanje 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od \geq 56 godina	u dobi od \geq 56 godina Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Razlika u postotcima ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja								
SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina iz ispitivanja 4 Comirnaty		Usporedba dobnih skupina	Usporedba cijepnih skupina u dobi \geq 56 godina
	u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji		u dobi od 56 godina i stariji		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u dobi od 18 do 55 godina / u dobi od \geq 56 godina	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)	Razlika ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; LS = najmanji kvadrati; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom. Napomena: Serološki odgovor definiran je kao ≥ 4 -struko povećanje u odnosu na početnu vrijednost. Ako je početno mjerenje ispod LLOQ-a, rezultat testa $\geq 4 \times$ LLOQ nakon cijepljenja smatrao se serološkim odgovorom.

- n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.

- c. GMR-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem razlike srednjih vrijednosti LS-a i odgovarajućih CI na temelju analize logaritamski transformiranih vrijednosti titrova neutralizirajućih protutijela upotrebom modela linearne regresije u kojem su uvjeti bili početni titar neutralizirajućih protutijela (logaritamska ljestvica) i cijepna skupina ili dobna skupina.
- d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijanta BA.4/BA.5).
- e. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-dvostranog 95% CI za GMR veća od 0,67.
- f. Superiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 1.
- g. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i brojčana procjena GMR-a $\geq 0,8$.
- h. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test i u trenutku prije cijepjenja i u danom trenutku uzimanja uzorka. Ta se vrijednost upotrijebila kao nazivnik u izračunu postotka.
- i. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na navedenom testu u danom trenutku uzimanja uzorka.
- j. Egzaktni 2-strani CI, na temelju Clopper-Pearsonove metode.
- k. Razlika u udjelima, izražena kao postotak.
- l. 2-strani CI temeljen na Miettinen-Nurminenovoj metodi stratificiran prema kategoriji početnog titra neutralizirajućih protutijela ($<$ medijana, \geq medijana) za razliku u udjelima. Medijan početnog titra neutralizirajućih protutijela izračunan je na temelju objedinjenih podataka 2 poredbene skupine.
- m. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $>10\%$.
- n. Neinferiornost se utvrđuje ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom $>5\%$.

Tablica 5. Geometrijske srednje vrijednosti titra – podskupine koje su primile Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 u ispitivanju 5 – prije i 1 mjesec poslije docjepljivanja (četvrta doza) – ispitanici u dobi od 12 godina i stariji – s dokazom ili bez dokaza infekcije – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 neutralizacijski test	Vrijeme uzimanja uzroka ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		u dobi od 12 do 17 godina		u dobi od 18 do 55 godina		u dobi od 56 godina i stariji	
		n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c
Omicron BA.4-5 - NT50 (titar) ^d	prije cijepjenja	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 mjesec	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
Referentni soj – NT50 (titar) ^d	prije cijepjenja	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4 017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
	1 mjesec	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa za navedeni test u danom trenutku uzimanja uzorka.
- c. GMTovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti logaritma titra i odgovarajućih CI (na temelju Studenove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ-a bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- d. SARS-CoV-2 NT50 bili su određeni validiranim testom s 384 jažice (izvorni soj [USA-WA1/2020, izoliran u siječnju 2020.] i Omicron B.1.1.529 podvarijante BA.4-5).

Comirnaty

Ispitivanje 2 je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje faze 1/2/3 sa zaslijepljenim promatračima, za određivanje doze, odabir kandidata za cijepjenje i utvrđivanja djelotvornosti u ispitanika u dobi od 12 i više godina. Randomizacija je bila stratificirana prema dobi: od 12 do 15 godina, od 16 do 55 godina i od 56 godina navise, s time da je najmanje 40%

ispitanika bilo u stratumu od ≥ 56 godina. Iz ispitivanja su isključene imunokompromitirane osobe i one koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19. Uključeni su bili ispitanici s već prisutnom stabilnom bolešću, definiranom kao bolest koja ne zahtijeva značajnu promjenu terapije ili hospitalizaciju zbog pogoršanja bolesti tijekom 6 tjedana prije uključanja u ispitivanje, kao i ispitanici s poznatom stabilnom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV).

Djelotvornost u ispitanika u dobi od 16 godina ili starijih – nakon 2 doze

U dijelu faze 2/3 ispitivanja 2, na temelju podataka prikupljenih do 14. studenog 2020., približno 44 000 ispitanika bilo je podjednako randomizirano kako bi primilo 2 doze prvobitno odobrenog mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 ili placebo. Analize djelotvornosti uključile su ispitanike koji su primili drugu dozu cjepiva unutar 19 do 42 dana nakon prve doze cjepiva. Većina (93,1%) cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze. Ispitanike je planirano pratiti do 24 mjeseca nakon druge doze radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti cjepiva protiv bolesti COVID-19. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od cijepjenja ili do cijepjenja protiv gripe protekne najmanje 14 dana. Da bi primili placebo ili mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 u kliničkom ispitivanju, ispitanici su morali paziti da im od primanja ili do primanja lijekova iz ljudske krvi/plazme ili imunoglobulina protekne najmanje 60 dana u razdoblju do zaključenja ispitivanja.

Analiza primarne mjere ishoda za djelotvornost uključila je populaciju od 36 621 ispitanika u dobi od 12 i više godina (18 242 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 18 379 u skupini koja je primila placebo) u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 7. dana nakon druge doze. Nadalje, 134 ispitanika bilo je u dobi od 16 i 17 godina (66 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 68 u skupini koja je primila placebo), a 1616 ispitanika bilo je u dobi od 75 godina i starije (804 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i 812 u skupini koja je primila placebo).

U vrijeme primarne analize djelotvornosti, ispitanici su bili praćeni radi eventualne simptomatske bolesti COVID-19 ukupno 2214 osoba-godina u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 i ukupno 2222 osoba-godina u skupini koja je primila placebo.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u cjelokupnoj djelotvornosti cjepiva u ispitanika u kojih je postojao rizik od teške bolesti COVID-19, uključujući ispitanike s 1 ili više komorbiditeta koji povećavaju rizik od teške bolesti COVID-19 (npr. astma, indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², kronična plućna bolest, šećerna bolest, hipertenzija).

Podaci o djelotvornosti cjepiva prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza infekcije do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana)

Prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N^a = 18 198 slučajevi n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 slučajevi n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)^e
svi ispitanici	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
u dobi od 16 do 64 godine	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
u dobi od 65 godina i stariji	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
u dobi od 65 do 74 godine	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)
u dobi od 75 godina i stariji	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19*. [*Definicija slučaja: (najmanje 1 od navedenog) vrućica, pojava ili pogoršanje kašlja, pojava ili pogoršanje nedostatka zraka, zimica, pojava ili pojačanje bola u mišićima, novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa, grlobolja, proljev ili povraćanje.]

* U analizu su bili uključeni ispitanici koji nisu imali ni serološki ni virološki dokaz (u razdoblju do 7. dana nakon primanja zadnje doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT) [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i imali su negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja. CI nije prilagođen na višestrukost.

Djelotvornost mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana poslije 2. doze u usporedbi s placebo iznosila je 94,6% (95%-tni interval pouzdanosti od 89,6% do 97,6%) u ispitanika u dobi od 16 godina i starijih s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, analize primarne mjere ishoda za djelotvornost po podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima povezanim s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon druge doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

Ažurirani rezultati za djelotvornost cjepiva prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Djelotvornost cjepiva – prva pojava bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze prema dobnim podskupinama – ispitanici bez dokaza prethodne infekcije* virusom SARS-CoV-2 do 7. dana od primanja 2. doze – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) tijekom placebom kontroliranog razdoblja praćenja

Podskupina	mRNA cjepivo protiv COVID-19 N ^a = 20 998 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 slučajevi n1 ^b vrijeme praćenja ^c (n2 ^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI ^e)
svi ispitanici ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
u dobi od 16 do 64 godine	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
u dobi od 65 godina i stariji	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
u dobi od 65 do 74 godine	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
u dobi od 75 godina i stariji	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici u kojih nije bilo dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj., koji su imali negativan nalaz na protutijela koja se vezuju na N protein [serum] prilikom prvog dolaska i kojima nije otkriven SARS-CoV-2 testom NAAT [obrisak nosa] prilikom prvog i drugog dolaska) i koji su imali negativan rezultat testa NAAT (obrisak nosa) prilikom bilo kojeg nepredviđenog dolaska u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- N = broj ispitanika u navedenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda.
- Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
- Uključeni potvrđeni slučajevi među ispitanicima u dobi od 12 do 15 godina: 0 u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19; 16 u skupini koja je primila placebo.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti, djelotvornost mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju prve pojave bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja druge doze iznosila je, u usporedbi s placebo, 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) u razdoblju kad su pretežno cirkulirali Wuhan/divlji soj i alfa varijante virusa u ispitanika u populaciji u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Nadalje, ažurirane analize djelotvornosti prema podskupinama pokazale su sličnu brojčanu procjenu (engl. *point estimate*) djelotvornosti u oba spola, među etničkim skupinama, geografskim područjima i ispitanicima sa zdravstvenim komorbiditetima i pretilošću koji su povezani s visokim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

Ažurirane analize sekundarnih mjera ishoda za djelotvornost podupiru korist mRNA cjepiva protiv COVID-19 u sprječavanju teškog oblika bolesti COVID-19.

Od 13. ožujka 2021., djelotvornost cjepiva protiv teškog oblika bolesti COVID-19 prikazana je samo za ispitanike s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tablica 8) s obzirom na to da je broj slučajeva bolesti COVID-19 u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bio isti kao i u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 i u skupini koja je primila mRNA cjepivo protiv COVID-19 i u skupini koja je primila placebo.

Tablica 8. Djelotvornost cjepiva – prva pojava teškog oblika bolesti COVID-19 u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA)* nakon 1. doze ili nakon 7. dana od primanja 2. doze u placebom kontroliranom razdoblju praćenja

	mRNA cjepivo protiv COVID-19 slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Placebo slučajevi n1 ^a vrijeme praćenja (n2 ^b)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI) ^c
nakon 1. doze ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dana nakon 2. doze ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR) i prisutnošću najmanje 1 simptoma koji odgovara bolesti COVID-19 (simptomi su bili: vrućica; pojava ili pogoršanje kašlja; pojava ili pogoršanje nedostatka zraka; zimica; pojava ili pojačanje bola u mišićima; novonastali gubitak osjeta okusa ili mirisa; grlobolja; proljev; povraćanje).

* FDA definira teški oblik bolesti COVID-19 kao potvrđeni COVID-19 i prisutnost najmanje 1 od sljedećeg:

- Klinički znakovi u mirovanju koji upućuju na tešku sistemsku bolest (frekvencija disanja ≥ 30 udisaja u minuti, srčana frekvencija ≥ 125 otkucaja u minuti, zasićenost kisikom $\leq 93\%$ pri udisanju sobnog zraka na razini mora ili omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnutoj smjesi < 300 mmHg)
- Zatajenje disanja [definirano kao potreba za visokoprotocnim kisikom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)]
- Dokazani šok (sistolički tlak < 90 mmHg, dijastolički tlak < 60 mmHg ili zahtijeva primjenu vazopresora)
- Značajna akutna bubrežna, jetrena ili neurološka disfunkcija
- Prijam u jedinicu intenzivnog liječenja
- Smrt.

- a. n1 = broj ispitanika u kojih je bila zadovoljena definicija mjere ishoda
- b. n2 = broj ispitanika s rizikom od nastanka mjere ishoda
- c. Dvostrani interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.
- d. Djelotvornost procijenjena na temelju cjelokupne dostupne populacije za procjenu djelotvornosti koja je primila prvu dozu (modificirana populacija predviđena za liječenje) a koja uključuje sve randomizirane ispitanike koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane intervencije.
- e. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 1. doze do kraja razdoblja praćenja.
- f. Djelotvornost procijenjena na temelju populacije u koje se mogla procijeniti djelotvornost (7 dana) koja je uključivala sve pogodne randomizirane ispitanike koji primili dozu ili sve doze ispitivane intervencije onako kako su bili randomizirani unutar prethodno definiranog vremenskog razdoblja i nisu na važan način odstupali od protokola prema mišljenju kliničara.
- g. Ukupno vrijeme praćenja u 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda u svih ispitanika u pojedinoj skupini s rizikom od nastanka mjere ishoda. Razdoblje mjerenja prirasta broja slučajeva bolesti COVID-19 bilo je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.

Djelotvornost i imunogenost u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina – nakon 2 doze

U početnoj analizi ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (što je predstavljalo medijan trajanja praćenja od > 2 mjeseca nakon 2. doze) bez dokaza prethodne infekcije, među 1005 ispitanika koji su primili cjepivo nije bilo slučajeva, dok je među njih 978 koji su primili placebo bilo 16 slučajeva. Brojčana procjena djelotvornosti je 100% (95% interval pouzdanosti 75,3; 100,0). Među

ispitanicima s dokazom ili bez dokaza prethodne infekcije bilo je 0 slučajeva među njih 1119 koji su primili cjepivo i 18 slučajeva među 1110 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 78,1; 100,0).

Ažurirane analize djelotvornosti provedene su s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U ažuriranoj analizi djelotvornosti ispitivanja 2 u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, nije bilo slučajeva među 1057 ispitanika koji su primili cjepivo i bilo je 28 slučajeva među 1030 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 100% (95% interval pouzdanosti 86,8; 100,0) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala alfa varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 0 slučajeva među 1119 njih koji su primili cjepivo i 30 slučajeva među 1109 ispitanika koji su primili placebo. To također pokazuje da je djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, 100% (95% interval pouzdanosti 87,5; 100,0).

U ispitivanju 2, analiza titra neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 1 mjesec nakon 2. doze provedena je u nasumično odabranoj podskupini ispitanika koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, pri čemu je uspoređen odgovor u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina (n = 190) s odgovorom u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina (n = 170).

Omjer geometrijske srednje vrijednosti titra (engl. *geometric mean titres*, GMT) u skupini ispitanika u dobi od 12 do 15 godina i onog u skupini u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,76, uz dvostrani 95% CI od 1,47 do 2,10. Tako je zadovoljen kriterij neinferiornosti od 1,5 puta, s obzirom na to da je donja granica dvostranog 95% CI za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti [GMR] bila > 0,67.

Djelotvornost i imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršenih 5 do manje od 12 godina) – nakon 2 doze

Ispitivanje 3 je ispitivanje faze 1/2/3 koje je uključilo ispitanike u dobi od 5 do 11 godina, a sastojalo se od otvorenog dijela za pronalaženje doze cjepiva (faza 1) i multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dijela kontroliranog fiziološkom otopinom kao placebo za procjenu djelotvornosti, sa zaslijepljenim promatračima (faza 2/3). Većina (94,4%) randomizirano cijepljenih ispitanika primila je drugu dozu 19 dana do 23 dana nakon prve doze.

Početni opisni rezultati za djelotvornost cjepiva u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 prikazani su u tablici 9. U ispitanika s dokazom prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 nije bilo opaženih slučajeva bolesti COVID-19 ni u cijepljenoj skupini ni u skupini koja je primila placebo.

Tablica 9. Djelotvornost cjepiva– prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze: bez dokaza infekcije prije 7. dana od primanja 2. doze – faza 2/3 – populacija djece u dobi od 5 do 11 godina u koje se mogla procijeniti djelotvornost

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
	mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19 10 µg/doza N^a=1305 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Placebo N^a=663 slučajevi n¹^b vrijeme praćenja^c (n²^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI)
Djeca u dobi od 5 do 11 godina	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Napomena: Potvrđeni slučajevi utvrđeni su na temelju lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i najmanje 1 simptoma koji odgovara

bolesti COVID-19 (simptomi su uključivali: vrućicu; novi ili pojačan kašalj; novi ili pojačan nedostatak zraka; zimicu; novi ili pojačan bol u mišićima; novi gubitak okusa ili mirisa; grlobolju; proljev; povraćanje).

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] na prvom dolasku i bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] na prvom i drugom dolasku) i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 7. dana nakon 2. doze.

- a. N = broj ispitanika u određenoj skupini.
- b. n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
- c. Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 2. doze do kraja razdoblja praćenja.
- d. n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.

Unaprijed određena analiza djelotvornosti na temelju hipoteze provedena je s dodatnim potvrđenim slučajevima bolesti COVID-19 zabilježenima tijekom slijepog, placebo kontroliranog razdoblja praćenja, odnosno u razdoblju do 6 mjeseci nakon 2. doze cjepiva u populaciji za analizu djelotvornosti.

U analizi djelotvornosti ispitivanja 3 u djece u dobi od 5 do 11 godina bez dokaza o prethodnoj infekciji, bilo je 10 slučajeva među 2703 ispitanika koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1348 njih koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 88,2% (95% interval pouzdanosti 76,2; 94,7) u razdoblju kad je pretežno cirkulirala delta varijanta virusa. U ispitanika sa ili bez dokaza o prethodnoj infekciji bilo je 12 slučajeva među 3018 njih koji su primili cjepivo i 42 slučaja među 1511 ispitanika koji su primili placebo. Djelotvornost, prema brojčanoj procjeni, iznosi 85,7% (95% interval pouzdanosti 72,4; 93,2).

U ispitivanju 3, analiza 50%-tnog titra neutralizirajućih protutijela protiv virusa SARS-CoV-2 (NT50) 1 mjesec nakon 2. doze u nasumično odabrane podskupine ispitanika pokazala je djelotvornost uspoređivanjem imunskih odgovora djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) u fazi 2/3 ispitivanja 3 s imunskim odgovorima ispitanika u dobi od 16 do 25 godina u fazi 2/3 ispitivanja 2 koji nisu imali serološki ili virološki dokaz prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, čime su zadovoljili prethodno specificirane kriterije imunosne usporedivosti i za omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR) i za razliku u serološkom odgovoru definiranom kao postizanje najmanje četverostrukog povećanja vrijednosti SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na početnu (prije 1. doze).

GMR za SARS-CoV-2 NT50 1 mjesec nakon 2. doze u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od 5 do manje od 12 godina) i onog mladih odraslih osoba u dobi od 16 do 25 godina iznosio je 1,04 (2-strani 95% CI: 0,93; 1,18). Među ispitanicima bez prethodnog dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze, 99,2% djece u dobi od 5 do 11 godina i 99,2% ispitanika u dobi od 16 do 25 godina imalo je serološki odgovor 1 mjesec poslije 2. doze. Razlika između te dvije dobne skupine (djeca – mlade odrasle osobe) u postotku ispitanika koji su imali serološki odgovor iznosila je 0,0% (2-strani 95% CI: -2,0%; 2,2%). Ova je informacija prikazana u tablici 10.

Tablica 10. Sažeti prikaz omjera geometrijskih srednjih vrijednosti za 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela i razlike u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom – usporedba djece u dobi od 5 do 11 godina (ispitivanje 3) s ispitanicima u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) – ispitanici bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 2. doze – podskupina za analizu imunosne usporedivosti – faza 2/3 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

		mRNA cjepivo protiv bolesti COVID-19		od 5 do 11 godina/ od 16 do 25 godina	
		10 µg/doza od 5 do 11 godina N ^a =264	30 µg/doza od 16 do 25 godina N ^a =253		
	Vremens ka točka ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Postigli cilj imunosne usporedivosti ^e (D/N)
Geometrijska srednja vrijednost 50%tnog titra neutraliziraj ućih protutijela^f (GMT^c)	1 mjesec nakon 2. doze	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	D
	Vremens ka točka ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Razlika % ⁱ (95% CI ^j)	Postigli cilj imunosne usporedivosti ^k (D/N)
Stopa serološkog odgovora (%) za 50%-tni titar neutraliziraj ućih protutijela^f	1 mjesec nakon 2. doze	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	D

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom; D/N = da/ne.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu i 1 mjesec nakon 2. doze, bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu i 2. dozu i s negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze u prikupljenom uzorku krvi) i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja $\geq 4 \times$ LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

- N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima testa prije cijepljenja i 1 mjesec poslije 2. doze. Te su vrijednosti također bile upotrijebljene kao nazivnici u izračunima postotaka stopa seroloških odgovora.
- Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
- Imunosna usporedivost na temelju GMT-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem $\geq 0,8$.

- f. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
- g. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom na temelju NT50 1 mjesec nakon 2. doze.
- h. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
- i. Razlika u udjelima, izraženima u postocima (dob od 5 do 11 godina minus dob od 16 do 25 godina).
- j. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
- k. Imunosna usporedivost temeljena na stopi seroloških odgovora proglašava se ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u serološkom odgovoru veća od -10,0%.

Imunogenost u djece u dobi od 5 do 11 godina (tj. od navršениh 5 do manje od 12 godina) – nakon docjepljivanja

Docjepljivanje cjepivom Comirnaty provedeno je u 401 nasumično odabranog ispitanika u ispitivanju 3. Učinkovitost docjepljivanja u dobi od 5 do 11 godina izvedena je iz imunogenosti. Imunogenost docjepljivanja procijenjena je na temelju NT50 u usporedbi s referentnim sojem SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizama NT50 1 mjesec nakon docjepljivanja pokazale su znatno povećanje GMT-a u usporedbi s onim prije docjepljivanja u djece u dobi od 5 do 11 godina u kojih nije bilo ni seroloških ni imunoloških dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 2. doze i docjepljivanja. Ta je analiza sažeto prikazana u tablici 11.

Tablica 11. Sažeti prikaz geometrijskih srednjih vrijednosti titra – NT50 – ispitanici bez dokaza infekcije – faza 2/3 – populacija za procjenu imunogenosti - u dobi od 5 do 11 godina – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

Test	Vrijeme uzimanja uzorka ^a		
	1 mjesec nakon docjepljivanja (n ^b =67)	1 mjesec nakon 2. doze (n ^b =96)	1 mjesec nakon docjepljivanja / 1 mjesec nakon 2. doze
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar)	2720.9 (2280.1, 3247.0)	1253.9 (1116.0, 1408.9)	2.17 (1.76, 2.68)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

- a. Planom ispitivanja određeno vrijeme za uzimanje uzorka krvi.
- b. n = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima određenog testa u vrijeme primjene doze / uzimanja uzorka.
- c. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (1 mjesec nakon docjepljivanja minus 1 mjesec nakon 2. doze) i odgovarajućim CI (na temelju Studentove t-raspodjele).

Djelotvornost i imunogenost primarnog cijepljenja s 3 doze u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do 4 godine

Analiza djelotvornosti u ispitivanju 3 provedena je u cijeloj kombiniranoj populaciji ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine na temelju potvrđenih slučajeva u 873 ispitanika u skupini cijepljenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 381 ispitanika u skupini koja je primila placebo (randomizirani u omjeru 2:1) koji su primili sve 3 doze ispitivane intervencije tijekom razdoblja slijepog praćenja kad je glavna varijanta virusa koji je kružio u populaciji bila omikron varijanta virusa SARS-CoV-2 (BA.2) (datum prestanka prikupljanja podataka: 17. lipnja 2022.).

Rezultati analize djelotvornosti cjepiva nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine prikazani su u tablici 12.

Tablica 12. Djelotvornost cjepiva – prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze – razdoblje slijepog praćenja – ispitanici bez dokaza infekcije prije 7. dana nakon primanja 3. doze – faza 2/3 – u dobi od 6 mjeseci do 4 godine – populacija u kojoj se mogla procijeniti djelotvornost (3 doze)

Prvi događaj bolesti COVID-19 nakon 7. dana od primanja 3. doze u ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2*			
Podskupina	COVID-19 mRNA cjepivo 3 µg/doza N^a=873 slučaja n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Placebo N^a=381 slučaj n1^b vrijeme praćenja^c (n2^d)	Djelotvornost cjepiva % (95% CI^e)
u dobi od 6 mjeseci do 4 godine ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
u dobi od 2 do 4 godine	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Kratice: NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

* U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza (prije 7. dana nakon primanja 3. doze) prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 (tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 1 mjesec nakon 2. doze (ako je dostupno), kad su došli primiti 3. dozu (ako je dostupno), bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu, i s negativnim rezultatom NAAT-a [bris nosa] na bilo kojem neplaniranom dolasku prije 7. dana nakon primanja 3. doze) koji u anamnezi nisu imali bolest COVID-19.

- N = broj ispitanika u određenoj skupini.
- n1 = broj ispitanika koji je zadovoljio definiciju mjere ishoda.
- Ukupno vrijeme praćenja izraženo kao 1000 osoba-godina za danu mjeru ishoda za sve ispitanike u pojedinoj skupini u kojih je postojao rizik od mjere ishoda. Razdoblje brojanja slučajeva bolesti COVID-19 je od 7. dana nakon 3. doze do kraja razdoblja praćenja.
- n2 = broj ispitanika s rizikom od mjere ishoda.
- Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti (CI) za djelotvornost cjepiva izveden je na temelju Clopperove i Pearsonove metode, prilagođeno vremenu praćenja.

Djelotvornost cjepiva u ispitanika s prethodnom infekcijom ili bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 bila je slična onoj u ispitanika bez prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2.

Kriteriji za teški oblik bolesti COVID-19 (opisani u planu ispitivanja, temeljeni na definiciji FDA i prilagođeni za djecu) bili su prisutni u 12 slučajeva (8 u skupini cijepjenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 4 u skupini koja je primila placebo) u ispitanika u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Među ispitanicima u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca, kriteriji za teški oblik bolesti COVID-19 bili su prisutni u 3 slučaja (2 u skupini cijepjenoj mRNA cjepivom protiv bolesti COVID-19 i 1 u skupini koja je primila placebo).

Analize imunogenosti provedene su u podskupini za utvrđivanje imunosne usporedivosti koja se sastojala od 82 ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz ispitivanja 3 i 143 ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3 bez dokaza infekcije do 1 mjesec nakon 3. doze na temelju podataka prikupljenih do datuma prestanka prikupljanja podataka, 29. travnja 2022.

Uspoređeni su 50%-tni titri neutralizirajućih protutijela (NT50) protiv virusa SARS-CoV-2 između podskupine za analizu imunogenosti koja se sastojala od ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca iz faze 2/3 i ispitanika u dobi od 2 do 4 godine iz ispitivanja 3, 1 mjesec nakon primarnog cijepjenja s 3 doze i nasumično odabrane podskupine ispitanika u dobi od 16 do 25 godina iz ispitivanja 2 faze 2/3 1 mjesec nakon primarnog cijepjenja s 2 doze. Za to je upotrijebljen mikroneutralizacijski test protiv referentnog soja (USA_WA1/2020).

U primarnim analizama imunodne usporedivosti uspoređene su geometrijske srednje vrijednosti titara (upotrebom geometrijske srednje vrijednosti omjera [GMR]) i stope seroloških odgovora (definiranih kao postizanje najmanje 4-strukog povišenja SARS-CoV-2 NT50 u odnosu na onaj prije 1. doze) u populaciji u kojoj se mogla procijeniti imunogenost, a koja se sastojala od ispitanika bez dokaza prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 do 1 mjesec nakon 3. doze u ispitanika u dobi od 6 do 23 mjeseca i od 2 do 4 godine te do 1 mjesec nakon 2. doze u ispitanika u dobi od 16 do 25 godina. Unaprijed definirani kriteriji imunodne usporedivosti bili su zadovoljeni i za GMR i za razliku u serološkom odgovoru u obje dobne skupine (tablica 13).

Tablica 13. SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) i razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja – podskupina za analizu imunodne usporedivosti – ispitanici u dobi od 6 mjeseci do 4 godine (ispitivanje 3) 1 mjesec nakon 3. doze i ispitanici u dobi od 16 do 25 godina (ispitivanje 2) 1 mjesec nakon 2. doze – bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 – populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost

SARS-CoV-2 GMT-ovi (NT50) 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar) ^e							
Dob	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 mjesec nakon 3. doze)	Dob	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 mjesec nakon 2. doze)	Dob	GMR ^{c,d} (95% CI)
od 2 do 4 godine	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 godin a	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 mjesec a	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 godin a	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,19 (1,00; 1,42)
Razlika u postotku ispitanika sa serološkim odgovorom 1 mjesec nakon cijepljenja							
SARS-CoV-2 neutralizacijski test - NT50 (titar) ^e							
Dob	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 mjesec nakon 3. doze)	Dob	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 mjesec nakon 2. doze)	Dob	Razlika u stopama serološkog odgovora % ^h (95% CI ⁱ) ^j
od 2 do 4 godine	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	od 16 do 25 godin a	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 2 do 4 godine / od 16 do 25 godina	1,2 (1,5; 4,2)
od 6 do 23 mjesec a	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 godin a	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 mjeseca / od 16 do 25 godina	1,2 (3,4; 4,2)

Kratice: CI = interval pouzdanosti; GMR = omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; LLOQ = donja granica kvantifikacije; NAAT = test amplifikacije nukleinskih kiselina; N-vezanje = vezanje nukleoproteina virusa SARS-CoV-2; NT50 = 50%-tni titar neutralizirajućih protutijela; SARS-CoV 2 = koronavirus 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom.

Napomena: U analizu su bili uključeni ispitanici bez serološkog ili virološkog dokaza [(do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi] prethodne infekcije virusom SARS-CoV-2 [(tj. negativan nalaz N-vezujućih protutijela [serum] kad su došli primiti 1. dozu, 3. dozu (ispitivanje 3) i 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3), bez otkrivenog virusa SARS-CoV-2 metodom NAAT [bris nosa] kad su došli primiti 1. dozu, 2. dozu i 3. dozu (ispitivanje 3) i negativnim rezultatom NAAT-a (bris nosa) na bilo kojem neplaniranom dolasku u razdoblju do 1 mjesec nakon 2. doze (ispitivanje 2) ili 1 mjesec nakon 3. doze (ispitivanje 3) u prikupljenom uzorku krvi] i koji u anamnezi nisu imali bolest COVID 19.

Napomena: Serološki odgovor definiran je kao četverostruko ili veće povećanje u odnosu na početnu vrijednost (prije 1. doze). Ako je mjerenje početne vrijednosti ispod LLOQ, rezultat testa poslije cijepljenja $\geq 4 \times$ LLOQ smatrao se serološkim odgovorom.

- a. N = broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima zadanog testa u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka za GMT i broj ispitanika s valjanim i određenim rezultatima zadanog testa i na početku ispitivanja i u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka za stopu seroloških odgovora.
- b. GMT-ovi i 2-strani 95% CI izračunani su potenciranjem logaritma srednje vrijednosti titra i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele). Rezultati testa ispod LLOQ bili su postavljeni na $0,5 \times$ LLOQ.
- c. GMR-ovi i 2-strani 95%-tni CI izračunani su potenciranjem srednje vrijednosti razlike logaritamskih vrijednosti titra (mlađa dobna skupina minus skupina u dobi od 16 do 25 godina) i odgovarajućih CI (na temelju Studentove t-raspodjele).
- d. Za svaku mlađu dobnu skupinu (od 2 do 4 godine, od 6 do 23 mjeseca), imunosna usporedivost na temelju GMR-a proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za GMR omjer veća od 0,67 i procjena GMR-a jednim brojem ≥ 0.8 .
- e. SARS-CoV-2 NT50 utvrđen je mNeonGreen testom mikroneutralizacije virusa SARS-CoV-2. U tom se testu koristi fluorescentni virus „izvjestitelj“ (engl. *reporter virus*) dobiven iz soja USA_WA1/2020, a neutralizacija virusa očitava se na monosloju Vero stanica. Uzorak NT50 definira se kao recipročno razrjeđenje seruma pri kojem je neutralizirano 50% virusa.
- f. n = broj ispitanika sa serološkim odgovorom za zadani test u vremenskoj točki davanja doze / uzimanja uzorka.
- g. Egzaktni 2-strani CI temelji se na Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.
- h. Razlika u udjelima, izraženima u postocima (mlađa dobna skupina minus skupina u dobi od 16 do 25 godina).
- i. 2-strani CI, na temelju Miettinen i Nurminenove metode za razliku u udjelima, izražen kao postotak.
- j. Za svaku mlađu dobnu skupinu (od 2 do 4 godine, od 6 do 23 mjeseca), imunosna usporedivost na temelju serološkog odgovora proglašena je ako je donja granica 2-stranog 95% CI za razliku u udjelima veća od -10,0% pod uvjetom da su zadovoljeni kriteriji za imunosnu usporedivost na temelju GMR-a.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Comirnaty u pedijatrijskoj populaciji u prevenciji bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Štakori kojima je intramuskularno primijenjen Comirnaty (primali 3 pune doze za ljude jednom tjedno, koje su stvarale relativno visoke razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini) pokazali su nešto edema i eritema na mjestu primjene injekcije i povećanje broja bijelih krvnih stanica (uključujući bazofila i eozinofila), što je u skladu s upalnim odgovorom, kao i vakuolizaciju portalnih hepatocita bez dokaza oštećenja jetre. Svi su učinci bili reverzibilni.

Genotoksičnost/kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja ni genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će sastojci cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitane su na štakorima u kombiniranom ispitivanju toksičnosti za plodnost i razvojne toksičnosti u kojem je ženka štakora intramuskularno primijenjeno cjepivo

Comirnaty prije parenja i tijekom gestacije (primile su 4 pune doze za ljude koje stvaraju relativno više razine u štakora zbog razlike u tjelesnoj težini, u razdoblju između 21 dana prije parenja do 20. dana gestacije). Odgovor neutralizirajućih protutijela na SARS-CoV-2 bio je prisutan u ženki od vremena prije parenja do kraja ovog ispitivanja koje je završilo 21. postnatalnog dana, kao i u fetusa i potomstva. Nije bilo učinaka povezanih s cjepivom na žensku plodnost, graviditet ili embriofetalni razvoj ili razvoj mladunčadi. Nema dostupnih podataka o prelasku cjepiva Comirnaty kroz placentu ili njegovom izlučivanju u mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)

2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)

kolesterol

trometamol

trometamolklorid

saharoza

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

Zamrznuta bočica

18 mjeseci kad se čuva na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto se cjepivo po isporuci može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Kad se čuva zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranje s 10 bočica cjepiva može se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznuta bočica

10-tjedno čuvanje i transport na temperaturi od 2 °C do 8 °C unutar roka valjanosti od 18 mjeseci.

- Nakon što se cjepivo počne čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, na kutiji se mora zabilježiti novi datum isteka roka valjanosti i cjepivo se mora primijeniti ili baciti do tog novog datuma isteka roka valjanosti. Prvobitni rok valjanosti treba prekrižiti.
- Ako je cjepivo zaprimljeno na temperaturi od 2 °C do 8 °C, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Novi rok valjanosti već mora biti zabilježen na kutiji tako da se vidi rok valjanosti cjepiva čuvanog u hladnjaku, a prvobitni rok valjanosti već mora biti prekrižen.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Postupanje u slučaju odstupanja temperature tijekom čuvanja u hladnjaku

- Podaci o stabilnosti pokazuju da je neotvorena bočica cjepiva stabilna do 10 tjedana kad se čuva na temperaturi od -2 °C do 2 °C, i unutar razdoblja čuvanja od 10 tjedana na temperaturi između 2 °C i 8 °C.
- Podaci o stabilnosti pokazuju da se bočica može čuvati do 24 sata na temperaturi od 8 °C to 30 °C, uključujući do 12 sati nakon prvog probijanja čepa.

Ove informacije mogu poslužiti zdravstvenim radnicima samo kao smjernice u slučaju privremenog odstupanja temperature.

Razrijeđeno cjepivo

Dokazano je da je cjepivo u primjeni kemijski i fizikalno stabilno 12 sati na temperaturi od 2 °C do 30 °C nakon razrijeđivanja s 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. S mikrobiološkog stanovišta, cjepivo se mora odmah primijeniti osim ako postupak razrijeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Tijekom čuvanja, izloženost umjetnoj rasvjeti potrebno je svesti na najmanju moguću mjeru, kao i izbjegavati izloženost izravnoj sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastom zračenju.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrijeđivanja cjepiva vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,4 ml koncentrata za disperziju u višedoznoj bočici od 2 ml od prozirnog stakla (staklo tip I), s čepom (sintetska bromobutilna guma) i smeđim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 10 doza, vidjeti dio 6.6.

Veličine pakiranja: 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **smeđi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuti disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 2,2 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati**.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.
Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Phone: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/024

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Njemačka

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irska

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burt Road
Andover, MA 01810
SAD

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, saharoza, voda za injekcije, natrijev hidroksid, kloridna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
195 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s 1,8 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)

Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:

(Maksimalno 1 mjesec. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prije razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od -90 °C do -60 °C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 6 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY 30 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6 doza od 30 µg nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (10 bočica)
KARTONSKA KUTIJA (195 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jednodozne bočice

Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice

Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice

10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice

10 višedoznih bočica

195 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)

Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:

(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice

Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice

EU/1/20/1528/013

Višedozne bočice

EU/1/20/1528/002 10 višedoznih bočica

EU/1/20/1528/003 195 višedoznih bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 30 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (10 bočica)

KARTONSKA KUTIJA (195 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju

10 višedoznih bočica

195 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.

www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s 1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrijeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/004 10 višedoznih bočica
EU/1/20/1528/005 195 višedoznih bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY 10 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza od 10 µg nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s 2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrijeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY 3 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza od 3 µg nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (10 bočica)

KARTONSKA KUTIJA (195 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran/riltozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
Jedna doza sadrži 15 mikrograma tozinamerana i 15 mikrograma riltozinamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju
10 višedoznih bočica
195 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/006 10 višedoznih bočica
EU/1/20/1528/007 195 višedoznih bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 15/15 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran/riltozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6 doza od 15/15 µg

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (10 bočica)
KARTONSKA KUTIJA (195 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran/famtozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 15 mikrograma tozinamerana i 15 mikrograma famtozinamerana.

Jednodozne bočice

Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice

Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice

10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice

10 višedoznih bočica

195 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice

Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice

EU/1/20/1528/014

Višedozne bočice

EU/1/20/1528/008 10 višedoznih bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 15/15 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (10 bočica)
KARTONSKA KUTIJA (195 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran/famtozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml.
Jedna doza sadrži 5 mikrograma tozinamerana i 5 mikrograma famtozinamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza,
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica
195 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s 1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/011 10 višedoznih bočica
EU/1/20/1528/012 195 višedoznih bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza 5/5 µg nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza disperzija za injekciju
djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran/famtozinameran

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 5 mikrograma tozinamerana i 5 mikrograma famtozinamerana.

Jednodozne bočice

Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice

Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice

10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice

10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)

Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:

(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice

Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice

EU/1/20/1528/015

Višedozne bočice

EU/1/20/1528/016

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 5/5 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran/famtozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml.
Jedna doza sadrži 1,5 mikrograma tozinamerana i 1,5 mikrograma famtozinamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s 2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)

Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:

(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon razrijeđivanja, cjepivo čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/017

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza od 1,5/1,5 µg nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (10 bočica)
KARTONSKA KUTIJA (195 bočica)

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju
odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 30 mikrograma rakstozinamerana.

Jednodozne bočice

Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice

Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice

10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice

10 višedoznih bočica

195 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice

Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice

EU/1/20/1528/018

Višedozne bočice

EU/1/20/1528/019 10 višedoznih bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 30 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml.
Jedna doza sadrži 10 mikrograma rakstozinamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s 1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)

Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:

(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon razrijeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/021

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza od 10 µg nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju
djeca u dobi od 5 do 11 godina
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza sadrži 10 mikrograma rakstozinamerana.

Jednodozne bočice

Jedna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml.

Višedozne bočice

Jedna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Jednodozne bočice

10 jednodoznih bočica

Višedozne bočice

10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena.
Ne razrjeđivati prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)

Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:

(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Višedozne bočice

Nakon prvog probijanja čepa bočice, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jednodozne bočice

EU/1/20/1528/022

Višedozne bočice

EU/1/20/1528/023

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB 1.5 10 µg injekcija
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Ne razrjeđivati

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jednodozne bočice
1 doza

Višedozne bočice
6 doza od 10 µg

6. DRUGO

Višedozne bočice
Vrijeme bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju
djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon razrjeđivanja jedna bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml.
Jedna doza sadrži 3 mikrograma rakstozinamerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, kolesterol, trometamol, trometamolklorid, saharoza,
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za disperziju za injekciju
10 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



Za dodatne informacije očitajte kod.
www.comirnatyglobal.com

Prije primjene razrijedite sadržaj jedne bočice s 2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP (na temperaturi od -90 °C do -60 °C)
Rok valjanosti lijeka na temperaturi od 2 °C do 8 °C:
(Maksimalno 10 tjedana. Precrtajte prethodni rok valjanosti.)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja. Cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Nakon razrijeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od 12 sati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1528/024

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg sterilni koncentrat
cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)
rakstozinameran
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 doza od 3 µg nakon razrjeđivanja

6. DRUGO

Vrijeme bacanja:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) tozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty
3. Kako se daje Comirnaty
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty i za što se koristi

Comirnaty je cjepivo koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju se daje odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty

Comirnaty se ne smije dati

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:

- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se

- cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca

Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Comirnaty se može primjenjivati u trudnoći. Velika količina podataka o trudnicama cijepljenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepjenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja.

Comirnaty se smije primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepjenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

Comirnaty sadrži kalij i natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Comirnaty

Comirnaty se daje nakon razrjeđivanja kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Comirnaty prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- crvenilo na mjestu primjene injekcije
- mučnina, povraćanje
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesаница
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo

- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Neotvorene bočice mogu se čuvati i transportirati na temperaturi od -25 °C do -15 °C tijekom jednokratnog razdoblja u trajanju do 2 tjedna i potom vratiti na temperaturu od -90 °C do -60 °C, bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 195 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 3 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Prijenos zamrznutih bočica čuvanih na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C)

- Poklopcem zatvoreni podlošci koji sadrže 195 bočica izvađeni iz zamrzivača u kojem su se čuvali na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 5 minuta.
- Otvoreni podlošci ili podlošci koji sadrže manje od 195 bočica izvađeni iz zamrzivača u kojem su se čuvali na iznimno niskoj temperaturi (< -60 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 3 minute.
- Kad se podlošci s bočicama vrate u zamrzivač nakon što su bili izloženi temperaturi do 25°C, moraju ostati u zamrzivaču najmanje 2 sata prije nego što se smiju ponovno izvaditi iz zamrzivača.

Prijenos zamrznutih bočica čuvanih na temperaturi -25 °C do -15 °C

- Poklopcem zatvoreni podlošci koji sadrže 195 bočica izvađeni iz zamrzivača (-25 °C do -15 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 3 minute.
- Otvoreni podlošci ili podlošci koji sadrže manje od 195 bočica izvađeni iz zamrzivača (-25 °C do -15 °C) mogu biti na temperaturi do 25 °C najviše 1 minutu.

Nakon što se bočica izvadi iz podloška s bočicama, mora se odmrznuti za primjenu.

Nakon odmrzavanja, cjepivo treba razrijediti i odmah primijeniti. Međutim, podaci o stabilnosti cjepiva u primjeni pokazali su da se nerazrijeđeno cjepivo nakon što se izvadi iz zamrzivača može čuvati do 1 mjesec na temperaturi od 2 °C do 8 °C; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Unutar 1 mjeseca čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u transportu može provesti do 48 sati. Prije upotrebe, neotvorena bočica cjepiva može se čuvati do 2 sata na temperaturi do 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte i transportirajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nakon što se cjepivo izvadi iz zamrzivača i razrijedi, na bočicama se moraju navesti datum i vrijeme bacanja (novi rok valjanosti). Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se tozinameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 30 mikrograma tozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - kalijev klorid
 - kalijev dihidrogenfosfat
 - natrijev klorid
 - natrijev hidrogenfosfat dihidrat
 - saharoza
 - voda za injekcije
 - natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
 - kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Kako Comirnaty izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i ljubičastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 195 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijeplni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **ljubičasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty 30 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (12 godina i stariji).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Bočica se čuva zamrznuta i mora se odmrznuti prije razrjeđivanja. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 195 bočica može biti potrebno 3 sata da se odmrzne. Druga je mogućnost odmrznuti zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C i odmah primijeniti.
- Neotvorena bočica može se **čuvati do 1 mjesec na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Unutar 1 mjeseca čuvanja na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u transportu može provesti do 48 sati.
- Pričekajte da odmrznuta bočica postigne sobnu temperaturu. Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 2 sata na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,8 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,8 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **6 sati**, što uključuje i vrijeme bilo kakvog transporta.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,3 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,25 ml od kojih se može dobiti 6 doza od 0,3 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,3 ml cjevica Comirnaty.
Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjevica.
- Ako količina cjevica koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 6 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) tozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty
3. Kako se daje Comirnaty
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty i za što se koristi

Comirnaty je cjepivo koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju se daje odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty

Comirnaty se ne smije dati

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:

- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se

- cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca

Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Comirnaty se može primjenjivati u trudnoći. Velika količina podataka o trudnicama cijepjenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepjenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja.

Comirnaty se smije primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepjenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty

Comirnaty se daje kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Comirnaty prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- crvenilo na mjestu primjene injekcije
- mučnina, povraćanje
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnoj koži

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s

- tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se tozinameran.
 - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 30 mikrograma tozinamerana po dozi.
 - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 30 mikrograma tozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:

- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica

Veličine pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Njemačka

Tel: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840

- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepljeni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty se primjenjuje najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju** (12 godina i stariji).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
 - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
 - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C. Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
 - Jednodozne bočice
 - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
 - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
 - Višedozne bočice
 - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
 - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
 - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty.

Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju Djeca u dobi od 5 do 11 godina cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) tozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty
3. Kako se daje Comirnaty
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty i za što se koristi

Comirnaty je cjepivo koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju se daje djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty

Comirnaty se ne smije dati

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:

- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo

- nakon injekcije
- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
 - ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
 - ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca

Comirnaty 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 5 godina.

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako je Vaše dijete trudno, obavijestite o tome djetetovog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo.

Comirnaty se može primjenjivati u trudnoći. Velika količina podataka o trudnicama cijepljenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepjenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja.

Comirnaty se smije primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepjenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty

Comirnaty se djetetu daje nakon razrjeđivanja kao injekcija od 0,2 ml u mišić nadlaktice.

Vaše će dijete primiti 1 injekciju bez obzira na to je li već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19.

Ako je Vaše dijete već cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje doze koju je primilo.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- mučnina, povraćanje
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 5 do 11 godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnoj koži

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s

- tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 4 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se tozinameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml s 10 mikrograma tozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 10 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i narančastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Njemačka

Tel: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40

- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od 0,2 ml bez obzira na cijepljeni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty se primjenjuje najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **narančasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty**

10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju (djeca u dobi od 5 do 11 godina).

- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 4 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,3 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati**.
- Nemojte zamrznuti niti mučkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty za djecu u dobi od 5 do 11 godina. Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) tozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty
3. Kako se daje Comirnaty
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty i za što se koristi

Comirnaty je cjepivo koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju se daje dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Cjepivo potiče imunostni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty

Comirnaty se ne smije dati

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:

- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo

nakon injekcije

- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca

Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina pogledajte uputu o lijeku za druge formulacije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepjenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty

Ako je Vaše dijete dojenče u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci, dobit će cjepivo Comirnaty nakon razrjeđivanja kao injekciju od 0,2 ml u mišić bedra. Ako je Vaše dojenče ili dijete u dobi od 1 godine

ili starije, dobit će cjepivo Comirnaty nakon razrjeđivanja kao injekciju od 0,2 ml u mišić bedra ili u mišić nadlaktice.

Ako Vaše dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će najviše 3 injekcije (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje). Preporučuje se da primi drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno.

Ako je Vaše dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će 1 injekciju. Ako je dijete već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty dok ne protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako Vaše dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navršši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty.

Medusobna zamjenjivost

Za primarno cijepljenje, Vaše dijete može primiti cjepivo Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ili Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ili njihovu kombinaciju). Dijete ne smije primiti više od ukupnog broja doza potrebnog za primarno cijepljenje. Primarno cijepljenje djeteta provodi se samo jedanput.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- razdražljivost (u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- bol/osjetljivost, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- omamljenost (u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- mučnina, povraćanje
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do 11 godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža („često“ u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- smanjeni apetit („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnoj koži

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se tozinameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml s 3 mikrograma tozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 10 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i smeđim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Ako dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, za primarno cijepljenje Comirnaty primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja i u najviše 3 doze (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje) (svaka od 0,2 ml); da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno, primijenite drugu dozu istog cjepiva 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze.

Ako je dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, Comirnaty primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od 0,2 ml. Ako je osoba prethodno cijepljena protiv bolesti COVID-19, treba primiti dozu cjepiva Comirnaty najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **smeđi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 2,2 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati**.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.

- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjeviva.
- Ako količina cjeviva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjevivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) tozinameran/riltozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Original/Omicron BA.1 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Original/Omicron BA.1
3. Kako se daje Comirnaty Original/Omicron BA.1
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Original/Omicron BA.1
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Original/Omicron BA.1 i za što se koristi

Comirnaty Original/Omicron BA.1 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2. Daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 namijenjeno je samo osobama koje su prethodno dovršile barem primarno cijepljenje cjepivom protiv bolesti COVID-19.

Cjepivo potiče imunostni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Original/Omicron BA.1 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.1 ne smije se dati

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:

- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se

- cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.1 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 može biti niža u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Original/Omicron BA.1

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenima prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenčad. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenčad nakon cijepjenja tijekom prvog tromjesečja ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Original/Omicron BA.1 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepjenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojave u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Original/Omicron BA.1 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty Original/Omicron BA.1

Comirnaty Original/Omicron BA.1 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 namijenjeno je samo osobama koje su prethodno dovršile barem primarno cijepljenje cjepivom protiv bolesti COVID-19.

Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 može se primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Pitajte liječnika jeste li pogodni za docjepljivanje i kada biste se mogli docijepiti.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Detaljnije informacije o primarnom cijepljenju osoba u dobi od 12 godina i starijih možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.1 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- crvenilo na mjestu primjene injekcije
- mučnina, povraćanje
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Original/Omicron BA.1

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Original/Omicron BA.1 sadrži

- Djelatne tvari u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 nazivaju se tozinameran i riltozinameran. Bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 15 mikrograma tozinamerana (Original) i 15 mikrograma riltozinamerana (Omicron BA.1) po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty Original/Omicron BA.1 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličine pakiranja: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Njemačka

Tel: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doza cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 iznosi 0,3 ml i daje se intramuskularno.

Cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.1 indicirano je samo u osoba koje su prethodno dovršile barem primarno cijepljenje cjepivom protiv bolesti COVID-19.

Interval između primjene cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1 i posljednje prethodno primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19 mora iznositi najmanje 3 mjeseca.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.1 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju** (12 godina i stariji).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 6 sati da se odmrzne. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.1. Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) tozinameran/famtozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Kako se daje Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i za što se koristi

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2. Daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne smije se dati

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:

- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi

- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepljenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenima prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenčad. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenčad nakon cijepljenja tijekom prvog tromjesečja ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepljenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojave u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- crvenilo na mjestu primjene injekcije
- mučnina, povraćanje
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija

- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sadrži

- Djelatne tvari u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 nazivaju se tozinameran i famtozinameran.
 - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 15 mikrograma tozinamerana (Original) i 15 mikrograma famtozinamerana (Omicron BA.4-5) po dozi.
 - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 15 mikrograma tozinamerana (Original) i 15 mikrograma famtozinamerana (Omicron BA.4-5) po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:

- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica

Veličine pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Njemačka

Tel: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepljeni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrograma)/doza disperzija za injekciju** (12 godina i stariji).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
 - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
 - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
 - Jednodozne bočice
 - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
 - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
 - Višedozne bočice
 - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
 - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
 - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju

Djeca u dobi od 5 do 11 godina cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) tozinameran/famtozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke za dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Kako se daje Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i za što se koristi

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je cjepivo koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2. Daje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Cjepivo potiče imunostni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se ne smije dati

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:

- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo nakon injekcije

- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju se ne preporučuje djeci mlađoj od 5 godina.

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako je Vaše dijete trudno, obavijestite o tome djetetovog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepjenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepjenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. 9Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se smije primjenjivati tijekom dojenja.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepjenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 djetetu se daje nakon razrjeđivanja kao injekcija od 0,2 ml u mišić nadlaktice.

Vaše će dijete primiti 1 injekciju bez obzira na to je li već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19.

Ako je Vaše dijete već cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje doze koju je primilo.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- mučnina, povraćanje
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 5 do 11 godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnoj koži

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 4 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sadrži

- Djelatne tvari u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 nazivaju se tozinameran i famtozinameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml s 5 mikrograma tozinamerana (Original) i 5 mikrograma famtozinamerana (Omicron BA.4-5) po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 10 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i narančastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333

- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od 0,2 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **narančasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 4 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,3 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati**.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4 5 za djecu u dobi od 5 do 11 godina. Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza disperzija za injekciju Djeca u dobi od 5 do 11 godina cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) tozinameran/famtozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu u djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke za dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Kako se daje Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i za što se koristi

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2. Daje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Cjepivo potiče imunostni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne smije se dati

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:

- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo nakon injekcije
- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim,

Vaše se dijete može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade

- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 5 godina.

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako je Vaše dijete trudno, obavijestite o tome djetetovog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenima prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenčad. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenčad nakon cijepjenja tijekom prvog tromjesečja ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepjenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojave u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 daje se djetetu kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Vaše će dijete primiti 1 injekciju bez obzira na to je li već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19.

Ako je Vaše dijete već cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje doze koju je primilo.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- mučnina, povraćanje
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 5 do 11 godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu

prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sadrži

- Djelatne tvari u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 nazivaju se tozinameran i famtozinameran.
 - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 5 mikrograma tozinamerana (Original) i 5 mikrograma famtozinamerana (Omicron BA.4-5) po dozi.
 - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 5 mikrograma tozinamerana (Original) i 5 mikrograma famtozinamerana (Omicron BA.4-5) po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:

- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica

Veličina pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Njemačka

Tel: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepljeni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **plavi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrograma)/doza disperzija za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
 - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
 - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
 - Jednodozne bočice
 - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
 - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
 - Višedozne bočice
 - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
 - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
 - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 za djecu u dobi od 5 do 11 godina.

Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjeviva.
- Ako količina cjeviva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjevivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju

Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine

cjepivo protiv COVID-19 (mRNA)

tozinameran/famtozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke za dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Kako se daje Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i za što se koristi

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2. Daje se dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se ne smije dati

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:

- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo nakon injekcije

- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina pogledajte uputu o lijeku za druge formulacije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepjenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Ako je Vaše dijete dojenče u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci, dobit će cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nakon razrjeđivanja kao injekciju od 0,2 ml u mišić bedra. Ako je Vaše

dojenče ili dijete u dobi od 1 godine ili starije, dobit će cjepivo Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nakon razrjeđivanja kao injekciju od 0,2 ml u mišić bedra ili u mišić nadlaktice.

Ako Vaše dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će najviše 3 injekcije (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje). Preporučuje se da primi drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno.

Ako je Vaše dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će 1 injekciju. Ako je dijete već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dok ne protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navršši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Medusobna zamjenjivost

Za primarno cijepljenje, Vaše dijete može primiti cjepivo Comirnaty ili Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (ili njihovu kombinaciju). Dijete ne smije primiti više od ukupnog broja doza potrebnog za primarno cijepljenje. Primarno cijepljenje djeteta provodi se samo jedanput.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- razdražljivost (u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- bol/osjetljivost, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- omamljenost (u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- mučnina, povraćanje
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do 11 godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža („često“ u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- smanjeni apetit („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnoj koži

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sadrži

- Djelatne tvari u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 nazivaju se tozinameran i famtozinameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml s 1,5 mikrograma tozinamerana (Original) i 1,5 mikrograma famtozinamerana (Omicron BA.4-5) po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 10 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i smeđim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Ako dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, za primarno cijepljenje Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja i u najviše 3 doze (ukupan broj doza potreban za primarno

cijepljenje) (svaka od 0,2 ml); da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno, primijenite drugu dozu istog cjepiva 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze.

Ako je dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od 0,2 ml. Ako je osoba prethodno cijepljena protiv bolesti COVID-19, treba primiti dozu cjepiva Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **smeđi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 2,2 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati**.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.

- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjevica Comirnaty Original/Omicron BA.4 5 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.

- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjevica.
- Ako količina cjevica koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) rakstozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se odraslima i adolescentima u dobi od 12 godina i starijima.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega ne možete dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što primite Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite cjepivo:

- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste ranije primili ovo cjepivo
- ako osjećate nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako ste se ikad onesvijestili nakon injekcije
- ako imate tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, možete se

- cijepiti ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako imate problema sa zgrušavanjem krvi, lako Vam nastaju modrice ili uzimate lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako imate oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo ta zaštita trajati.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. U tim slučajevima morate se i dalje pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima ste u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s Vašim liječnikom.

Djeca

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina.

Za dojenčad u dobi od 6 i više mjeseci i djecu mlađu od 12 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje za dojenčad mlađu od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što primite ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepjenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepjenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepjenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od nuspojave u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 daje se kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Primit ćete 1 injekciju, bez obzira na to jeste li već bili cijepljeni protiv bolesti COVID-19.

Ako ste već cijepljeni protiv bolesti COVID-19, ne smijete primiti dozu cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako ste imunokompromitirani, možete primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Neke od ovih nuspojava bile su nešto češće u adolescenata u dobi od 12 do 15 godina nego u odraslih.

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- crvenilo na mjestu primjene injekcije
- mučnina, povraćanje
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnoj koži

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran.
 - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 30 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
 - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 30 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:

- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i sivim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica

Veličine pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Njemačka

Tel: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty Omicron XBB.1.5 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepljeni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **sivi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrograma)/doza disperzija za injekciju** (12 godina i stariji).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
 - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
 - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
 - Jednodozne bočice
 - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
 - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
 - Višedozne bočice
 - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
 - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
 - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju Djeca u dobi od 5 do 11 godina cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) rakstozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju daje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Cjepivo potiče imunostni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:

- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onemogućilo

nakon injekcije

- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 5 godina.

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako je Vaše dijete trudno, obavijestite o tome djetetovog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenim prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenče. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenče nakon cijepjenja tijekom prvog tromjesečja trudnoće ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepjenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od

nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 djetetu se daje nakon razrijeđivanja kao injekcija od 0,2 ml u mišić nadlaktice.

Vaše će dijete primiti 1 injekciju bez obzira na to je li već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19.

Ako je Vaše dijete već cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje doze koju je primilo.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- mučnina, povraćanje
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 5 do 11 godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnoj koži

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 4 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran. Nakon razrijeđivanja, bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml s 10 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanedil)bis(heksan-6,1-dil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 10 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i narančastim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica ili 195 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333

- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty Omicron XBB.1.5 primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od 0,2 ml bez obzira na cijepni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 primjenjuje se najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **narančasti plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 4 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **1,3 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 1,3 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati**.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.
- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za djecu u dobi od 5 do 11 godina. Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjepiva.
- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju Djeca u dobi od 5 do 11 godina cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) rakstozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu u djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke za dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju daje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Cjepivo potiče imunostni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:

- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo

nakon injekcije

- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše se dijete može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrograma/doza disperzija za injekciju ne preporučuje se djeci mlađoj od 5 godina.

Za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako je Vaše dijete trudno, obavijestite o tome djetetovog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom trudnoće. Međutim, velika količina podataka o trudnicama cijepljenima prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće nije pokazala negativne učinke na trudnoću ili novorođenčad. Iako su podaci o učincima na trudnoću ili novorođenčad nakon cijepjenja tijekom prvog tromjesečja ograničeni, nisu opažene promjene vezano uz rizik od pobačaja. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Još nema dostupnih podataka o primjeni cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijekom dojenja. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Podaci prikupljeni u žena koje su dojile nakon cijepjenja prvobitno odobrenim cjepivom Comirnaty nisu pokazali da postoji rizik od

nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Comirnaty Omicron XBB.1.5 smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepljenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 daje se djetetu kao injekcija od 0,3 ml u mišić nadlaktice.

Vaše će dijete primiti 1 injekciju bez obzira na to je li već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19.

Ako je Vaše dijete već cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 prije nego što protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje doze koju je primilo.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- bol, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- mučnina, povraćanje
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 5 do 11 godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža
- smanjeni apetit
- omaglica
- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnoj koži

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojava

Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V** i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se po zaprimanju može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Jednodozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja s 10 jednodoznih bočica cjepiva mogu se odmrznuti ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Višedozne bočice: Kad se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva se mogu odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 6 sati ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Odmrznute bočice: Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C u razdoblju do 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na kutiji mora biti naznačen novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Otvorene bočice: Nakon prvog probijanja čepa bočice, cjepivo čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran.
 - Jednodozna bočica sadrži 1 dozu od 0,3 ml s 10 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
 - Višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml s 10 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bistra do blago opalescentna disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje:

- u jednodoznoj bočici s 1 dozom, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom ili
- u višedoznoj bočici sa 6 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i plavim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja jednodoznih bočica: 10 bočica

Veličina pakiranja višedoznih bočica: 10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Njemačka

Tel: +49 6131 9084-0

Fax: +49 6131 9084-2121

service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Comirnaty Omicron XBB.1.5 primijenite intramuskularno kao jednu dozu od 0,3 ml bez obzira na cijepljeni status za bolest COVID-19.

Osobama koje su već cijepljene protiv bolesti COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **plavi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrograma)/doza disperzija za injekciju** (djeca u dobi od 5 do 11 godina).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako se bočica čuva zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu. Pazite da bočice budu potpuno odmrznute prije primjene.
 - Jednodozne bočice: pakiranju od 10 jednodoznih bočica treba 2 sata da se odmrzne.
 - Višedozne bočice: pakiranju od 10 višedoznih bočica treba 6 sati da se odmrzne.
- Nakon što su bočice prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C na kojoj će se čuvati, zapišite novi datum isteka roka valjanosti na kutiju.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedinačne zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Priprema doza od 0,3 ml

- Pažljivo okrenite bočicu 10 puta kako biste promiješali sadržaj prije upotrebe. Nemojte je tresti.
- Prije miješanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Nakon miješanja, cjepivo mora izgledati kao bistra do blago opalescentna disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti cjepivo.
- Provjerite je li bočica jednodozna ili višedozna i slijedite odgovarajuće upute za rukovanje navedene u nastavku:
 - Jednodozne bočice
 - Izvucite jednu dozu od 0,3 ml cjepiva.
 - Bacite bočicu zajedno s preostalim volumenom.
 - Višedozne bočice
 - Jedna višedozna bočica sadrži 6 doza od 0,3 ml.
 - Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
 - Izvucite 0,3 ml cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 za djecu u dobi od 5 do 11 godina.

Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 6 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje šeste doze iz iste bočice.

- Jedna doza mora sadržavati 0,3 ml cjepiva.

- Ako količina cjepiva koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,3 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Zabilježite odgovarajući datum/vrijeme na bočicu. Sve neprimijenjeno cjepivo bacite u roku od 12 sati nakon prvog probijanja čepa bočice.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju Dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine cjepivo protiv COVID-19 (mRNA) rakstozinameran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovo cjepivo jer sadrži važne podatke za dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Comirnaty Omicron XBB.1.5 i za što se koristi

Comirnaty Omicron XBB.1.5 cjepivo je koje se primjenjuje za sprječavanje bolesti COVID-19 prouzročene virusom SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju se daje dojenčadi i djeci u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.

Cjepivo potiče imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) na stvaranje protutijela i krvnih stanica koje djeluju protiv virusa i tako štite od bolesti COVID-19.

Budući da Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne sadrži virus za stvaranje imunosti, od njega Vaše dijete ne može dobiti bolest COVID-19.

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Comirnaty Omicron XBB.1.5

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne smije se dati

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vaše dijete primi cjepivo:

- ako je Vaše dijete ikad imalo tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što je ranije primilo ovo cjepivo
- ako Vaše dijete osjeća nervozu zbog samog postupka cijepljenja ili ako se ikad onesvijestilo

nakon injekcije

- ako Vaše dijete ima tešku bolest ili infekciju s visokom tjelesnom temperaturom. Međutim, Vaše dijete se može cijepiti ako ima blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih puteva poput prehlade
- ako Vaše dijete ima problema sa zgrušavanjem krvi, lako mu nastaju modrice ili uzima lijek za sprječavanje zgrušavanja krvi
- ako Vaše dijete ima oslabljeni imunosni sustav, zbog bolesti poput HIV infekcije ili uzimanja lijeka poput kortikosteroida koji utječe na imunosni sustav.

Nakon primjene cjepiva Comirnaty postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale ovojnice koja obavija srce) (pogledajte dio 4). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepjenja, a uglavnom su se pojavila unutar 14 dana. Zabilježena su češće nakon druge doze cjepiva i češće kod mlađih muških osoba. Rizik od miokarditisa i perikarditisa čini se manji u djece u dobi od 5 do 11 nego u djece u dobi od 12 do 17 godina. U većini slučajeva miokarditisa i perikarditisa dolazi do oporavka. U nekim je slučajevima bilo potrebno intenzivno liječenje, a zabilježeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Nakon cijepjenja trebate obratiti pozornost na znakove miokarditisa i perikarditisa, kao što su nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu, te odmah potražiti liječničku pomoć ako se oni pojave.

Kao ni druga cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 možda neće pružiti potpunu zaštitu svima koji ga prime i nije poznato koliko će dugo Vaše dijete biti zaštićeno.

Djelotvornost cjepiva Comirnaty može biti manja u osoba koje su imunokompromitirane. Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty. U tim slučajevima dijete se i dalje mora pridržavati fizičkih mjera opreza koje pomažu sprječavanju bolesti COVID-19. Osim toga, osobe s kojima je dijete bilo u bliskom kontaktu trebaju se cijepiti kako je primjereno. Razgovarajte o odgovarajućim individualnim preporukama s djetetovim liječnikom.

Djeca

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju ne preporučuje se djeci u dobi od 5 do 11 godina.

Za djecu u dobi od 5 do 11 godina dostupne su pedijatrijske formulacije. Detaljnije informacije možete pronaći u uputi o lijeku za druge formulacije.

Cjepivo se ne preporučuje dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci.

Drugi lijekovi i Comirnaty Omicron XBB.1.5

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove ili ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrograma/doza koncentrat za disperziju za injekciju nije namijenjen osobama starijima od 5 godina.

Za pojedinosti o primjeni u osoba starijih od 5 godina pogledajte uputu o lijeku za druge formulacije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki od učinaka cijepjenja navedeni u dijelu 4. (Moguće nuspojave) mogu privremeno utjecati na djetetovu sposobnost rada sa strojevima ili bavljenja aktivnošću poput vožnje bicikla. Pričekajte dok ti učinci ne nestanu prije nego što dijete nastavi s aktivnostima koje zahtijevaju njegovu punu pažnju.

3. Kako se daje Comirnaty Omicron XBB.1.5

Ako je Vaše dijete dojenče u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci, dobit će cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 nakon razrjeđivanja kao injekciju od 0,2 ml u mišić bedra. Ako je Vaše dojenče ili dijete u

dobi od 1 godine ili starije, dobit će cjepivo Comirnaty Omicron XBB.1.5 nakon razrjeđivanja kao injekciju od 0,2 ml u mišić bedra ili u mišić nadlaktice.

Ako Vaše dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će najviše 3 injekcije (ukupan broj doza potreban za primarno cijepljenje). Preporučuje se da primi drugu dozu 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno.

Ako je Vaše dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, primit će 1 injekciju. Ako je dijete već bilo cijepljeno protiv bolesti COVID-19, ne smije primiti dozu cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 dok ne protekne najmanje 3 mjeseca od posljednje primljene doze.

Ako Vaše dijete između dvije doze primarnog cijepljenja navršši 5 godina, primarno cijepljenje treba dovršiti istom razinom doze od 3 mikrograma.

Ako je Vaše dijete imunokompromitirano, može primiti dodatne doze cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Medusobna zamjenjivost

Za primarno cijepljenje, Vaše dijete može primiti cjepivo Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ili Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ili njihovu kombinaciju). Dijete ne smije primiti više od ukupnog broja doza potrebnog za primarno cijepljenje. Primarno cijepljenje djeteta provodi se samo jedanput.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5, obratite se djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao sva cjepiva, Comirnaty Omicron XBB.1.5 može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- razdražljivost (u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- bol/osjetljivost, oticanje na mjestu primjene injekcije
- umor, glavobolja
- omamljenost (u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- bol u mišićima, bol u zglobovima
- zimica, vrućica
- proljev

Česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- mučnina, povraćanje
- crvenilo na mjestu primjene injekcije („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do 11 godina)
- povećani limfni čvorovi (češće opaženo nakon docjepljivanja)

Manje česte nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba

- loše osjećanje, osjećaj slabosti ili nedostatka energije/pospanosti
- bol u ruci
- nesanica
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- alergijske reakcije poput osipa i svrbeža („često“ u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- smanjeni apetit („vrlo često“ u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine)
- omaglica

- prekomjerno znojenje, noćno znojenje

Rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba

- prolazna slabost (paraliza) jedne strane lica
- alergijske reakcije poput koprivnjače ili oticanja lica

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba

- upala srčanog mišića (miokarditis) ili upala ovojnice koja obavija srce (perikarditis), koje mogu prouzročiti nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnoj koži

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška alergijska reakcija
- jako oticanje uda u koji je primijenjeno cjepivo
- oticanje lica (oticanje lica može se pojaviti u bolesnika kojima su u prošlosti ubrizgavana dermalna punila u područje lica)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamno crvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem)
- neobičan osjećaj na koži poput trnaca ili gmizanja (parestezija)
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito kože (hipoestezija)
- obilno menstrualno krvarenje (čini se da u većini slučajeva nije bilo ozbiljno i da je bilo prolazno)

Prijavljivanje nuspojave

Ako u svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#) i navedite broj serije/Lot ako je dostupan. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Comirnaty Omicron XBB.1.5

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Cjepivo se isporučuje zamrznuto na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Zamrznuto cjepivo se može čuvati ili na temperaturi od -90 °C do -60 °C ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon zaprimanja.

Kada se čuvaju zamrznuta na temperaturi od -90 °C do -60 °C, pakiranja od 10 bočica cjepiva mogu se odmrznuti na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom 2 sata ili se pojedinačne bočice mogu odmrznuti na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom 30 minuta.

Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica može se čuvati i transportirati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C tijekom razdoblja od 10 tjedana; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP). Na vanjsku kutiju mora se navesti novi datum bacanja za čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrznuti.

Prije upotrebe, neotvorene bočice mogu se čuvati do 12 sati na temperaturi između 8 °C i 30 °C.

Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Cjepivo nakon razrjeđivanja čuvajte na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijenite ga u roku od 12 sati, što uključuje transport u trajanju do 6 sati. Neprimijenjeno cjepivo bacite.

Nemojte primjenjivati ovo cjepivo ako opazite da razrijeđeno cjepivo sadrži vidljive čestice ili je promijenilo boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Comirnaty Omicron XBB.1.5 sadrži

- Djelatna tvar u mRNA cjepivu (modificiranih nukleozida) protiv bolesti COVID-19 naziva se rakstozinameran. Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 10 doza od 0,2 ml s 3 mikrograma rakstozinamerana po dozi.
- Drugi sastojci su:
 - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
 - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid (ALC-0159)
 - 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
 - kolesterol
 - trometamol
 - trometamolklorid
 - saharoza
 - voda za injekcije

Kako Comirnaty Omicron XBB.1.5 izgleda i sadržaj pakiranja

Cjepivo je bijela do gotovo bijela disperzija (pH: 6,9 – 7,9) koja se isporučuje u višedoznoj bočici sa 10 doza, volumena 2 ml, načinjenoj od prozirnog stakla (staklo tip I), s gumenim čepom i smeđim plastičnim poklopcem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Njemačka
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

Proizvođači

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Njemačka

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Očitajte kod mobilnim telefonom kako biste dobili uputu o lijeku na raznim jezicima.



URL: www.comirnatyglobal.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Ako dijete nije dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili nije preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, za primarno cijepljenje Comirnaty Omicron XBB.1.5 primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja i u najviše 3 doze (ukupan broj doza potreban za primarno

cijepljenje) (svaka od 0,2 ml); da bi primarno cijepljenje bilo dovršeno, primijenite drugu dozu istog cjepiva 3 tjedna nakon prve doze, a treću dozu najmanje 8 tjedana nakon druge doze.

Ako je dijete dovršilo primarno cijepljenje protiv bolesti COVID-19 ili je preboljelo infekciju virusom SARS-CoV-2, Comirnaty Omicron XBB.1.5 primijenite intramuskularno nakon razrjeđivanja kao jednu dozu od 0,2 ml. Ako je osoba prethodno cijepljena protiv bolesti COVID-19, treba primiti dozu cjepiva Comirnaty Omicron XBB.1.5 najmanje 3 mjeseca nakon posljednje primljene doze.

Osobama koje su teško imunokompromitirane mogu se dati dodatne doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje prije primjene

Comirnaty Omicron XBB.1.5 mora pripremiti zdravstveni radnik pomoću aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- **Provjerite** ima li bočica **smeđi plastični poklopac** i je li **naziv lijeka Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrograma)/doza koncentrat za disperziju za injekciju** (dojenčad i djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine).
- Ako na naljepnici bočice piše drugi naziv lijeka, upute pronađite u sažetku opisa svojstava lijeka za tu formulaciju.
- Ako je bočica čuvana zamrznuta, mora se odmrznuti prije primjene. Zamrznute bočice treba prenijeti na temperaturu od 2 °C do 8 °C da se odmrznu; pakiranju od 10 bočica može biti potrebno 2 sata da se odmrzne. Pazite da prije primjene bočice budu potpuno odmrznute.
- Nakon što bočice budu prenesene na temperaturu od 2 °C do 8 °C radi čuvanja, na kutiju zapišite novi datum isteka roka valjanosti.
- Neotvorene bočice mogu se **čuvati do 10 tjedana na temperaturi od 2 °C do 8 °C**; bez prekoračenja otisnutog roka valjanosti (EXP).
- Druga je mogućnost odmrznuti pojedine zamrznute bočice u roku od 30 minuta na temperaturi do 30 °C.
- Prije upotrebe, neotvorena bočica može se čuvati do 12 sati na temperaturama do 30 °C. Bočicama s odmrznutim sadržajem smije se rukovati pri sobnoj svjetlosti.

Razrjeđivanje

- Ostavite odmrznutu bočicu da postigne sobnu temperaturu i pažljivo je okrenite 10 puta prije razrjeđivanja. Nemojte tresti bočicu.
- Prije razrjeđivanja, odmrznuta disperzija može sadržavati bijele do gotovo bijele neprozirne, amorfne čestice.
- Odmrznuto cjepivo mora se razrijediti u originalnoj bočici s **2,2 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju** pomoću igle od 21 G ili tanje, aseptičnom tehnikom.
- Izjednačite tlak u bočici prije izvlačenja igle iz čepa bočice tako što ćete u praznu štrcaljku za razrjeđivanje uvući 2,2 ml zraka.
- Pažljivo okrenite bočicu s razrijeđenom disperzijom 10 puta. Nemojte je tresti.
- Razrijeđeno cjepivo mora izgledati kao bijela do gotovo bijela disperzija bez vidljivih čestica. Ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje, nemojte primijeniti razrijeđeno cjepivo.
- Na bočicama s razrijeđenom disperzijom moraju se zabilježiti odgovarajući **datum i vrijeme bacanja** (novi rok valjanosti).
- **Nakon razrjeđivanja**, mora se čuvati na temperaturi od 2 °C do 30 °C i primijeniti u roku od **12 sati**.
- Nemojte zamrznuti niti mućkati razrijeđenu disperziju. Ako je bila u hladnjaku, omogućite razrijeđenoj disperziji da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

Priprema doza od 0,2 ml

- Nakon razrjeđivanja, bočica sadrži 2,6 ml od kojih se može dobiti 10 doza od 0,2 ml.

- Koristeći se aseptičnom tehnikom, obrišite čep bočice jednokratnom antiseptičkom maramicom.
- Izvucite 0,2 ml cjevica Comirnaty Omicron XBB.1.5 za dojenčad i djecu u dobi od 6 mjeseci do 4 godine.
Potrebno je upotrebljavati **štrcaljke i/ili igle s malim mrtvim volumenom** kako bi se iz jedne bočice izvuklo 10 doza. Mrtvi volumen kod kombinacije štrcaljke i igle malog mrtvog volumena ne bi smio biti veći od 35 mikrolitara. Ako se upotrebljavaju standardne štrcaljke i igle, postoji mogućnost da neće preostati dovoljno volumena za izvlačenje deset doza iz iste bočice.
- Jedna doza mora sadržavati 0,2 ml cjevica.
- Ako količina cjevica koje preostane u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,2 ml, bacite bočicu zajedno s tim preostalim volumenom.
- Sve neprimijenjeno cjevico bacite u roku od 12 sati nakon razrjeđivanja.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.