

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Comirnaty 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o vícedávkovou injekční lahvičku, jejíž obsah je nutno před použitím naředit.

Jedna injekční lahvička (1,3 ml) obsahuje 10 dávek po 0,2 ml po naředění, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje tozinameranum 10 mikrogramů, mRNA vakcínu proti onemocnění COVID-19 (zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Tozinameranum je jednovláknová mediátorová (messenger) RNA (mRNA) s čepičkou na 5' konci vyráběná *in vitro* nebuněčnou transkripcí z příslušných maticí DNA a kódující spike (S) protein viru SARS-CoV-2.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro injekční disperzi (sterilní koncentrát).
Vakcína je bílá až téměř bílá zmrazená disperze (pH: 6,9–7,9).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Comirnaty 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u dětí ve věku 5 až 11 let.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Děti ve věku 5 až 11 let (tj. 5 až méně než 12 let)

Vakcína Comirnaty 10 mikrogramů/dávku se podává intramuskulárně po naředění jako cyklus 2 dávek (0,2 ml každá dávka). Druhou dávku se doporučuje podat 3 týdny po první dávce (viz body 4.4 a 5.1).

Nebylo stanoveno, zda lze za účelem dokončení vakcinačního cyklu zaměnit vakcínu Comirnaty za vakcíny proti onemocnění COVID-19 od jiných výrobců. Osobám, jimž byla podána 1 dávka vakcíny Comirnaty, má být podána i druhá dávka této vakcíny, aby byl vakcinační cyklus dokončen.

Vakcína Comirnaty 10 mikrogramů/dávku má být používána pouze u dětí ve věku 5 až 11 let.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 5 let a starší

Třetí dávka může být podána nejméně 28 dní po druhé dávce jedincům s těžkou poruchou imunity (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vakcíny Comirnaty u dětí ve věku do 5 let nebyla dosud stanovena.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává intramuskulárně po naředění (viz bod 6.6).

Po naředění obsahují injekční lahvičky vakcíny Comirnaty 10 dávek po 0,2 ml vakcíny. K získání 10 dávek z jedné injekční lahvičky je třeba použít injekční stříkačky a/nebo jehly s malým mrtvým prostorem. Kombinace injekční stříkačky a jehly s malým mrtvým prostorem má mít mrtvý objem maximálně 35 mikrolitrů. Pokud se používají standardní injekční stříkačky a jehly, nemusí být dostatečný objem k získání 10 dávek z jedné injekční lahvičky. Bez ohledu na typ injekční stříkačky a jehly:

- Každá dávka musí obsahovat 0,2 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,2 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

Preferované místo je deltový sval horní části paže.

Vakcína se nesmí podávat intravaskulárně, subkutánně ani intradermálně.

Vakcína se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce s jinými vakcínami nebo léčivými přípravky.

Pro opatření před podáním vakcíny viz bod 4.4.

Návod pro rozmrazení, zacházení s vakcínou a její likvidaci je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Hypersenzitivita a anafylaxe

Byly hlášeny případy anafylaxe. Pro případ, že by po podání vakcíny došlo k anafylaktické reakci, má být zajištěna okamžitá lékařská péče a dohled.

Po vakcinaci se doporučuje pečlivé sledování po dobu minimálně 15 minut. Druhá dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi na první dávku vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty byly pozorovány velmi vzácné případy myokarditidy a perikarditidy. K těmto případům došlo zejména do 14 dnů po očkování, častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů. Dostupné údaje naznačují, že průběh myokarditidy a perikarditidy po vakcinaci se neliší od myokarditidy nebo perikarditidy obecně.

Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkováni jedinci (včetně rodičů a pečovatелů) mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich po očkování objeví příznaky naznačující myokarditidu nebo perikarditidu, například bolest na hrudi (akutní a přetrvávající), dušnost nebo palpitace.

Zdravotničtí pracovníci mají k diagnostice a léčbě tohoto onemocnění používat návody a postupy a/nebo se mají obrátit na specialisty.

Riziko myokarditidy po třetí dávce vakcíny Comirnaty nebylo dosud popsáno.

Reakce spojené s úzkostí

V souvislosti se samotným procesem očkování se mohou objevit reakce spojené s úzkostí, včetně vazovagálních reakcí (synkopa), hyperventilace nebo reakcí spojených se stresem (např. závrať, palpitace, zvýšení srdeční frekvence, změny krevního tlaku, pocit brnění a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkovávané osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkovajícího zdravotníka, který je vyhodnotí. Je důležité, aby byla zavedena opatření, aby se zabránilo zranění v důsledku mdlob.

Současné onemocnění

U osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí se má podání vakcíny Comirnaty odložit. Přítomnost mírné infekce a/nebo horečky nízkého stupně není důvod k odložení vakcinace.

Trombocytopenie a poruchy koagulace

Stejně jako u jiných intramuskulárních injekcí je třeba vakcínu podávat opatrně osobám podstupujícím léčbu antikoagulancii nebo osobám s trombocytopenií nebo poruchami koagulace (jako je hemofilie), protože po intramuskulárním podání může u těchto osob dojít ke krvácení nebo tvorbě modřin.

Imunokompromitované osoby

Účinnost a bezpečnost vakcíny nebyly hodnoceny u imunokompromitovaných osob, včetně osob podstupujících imunosupresivní léčbu. Účinnost vakcíny Comirnaty může být u imunokompromitovaných osob nižší.

Doporučení zvážit podání třetí dávky u těžce imunokompromitovaných jedinců je založeno na omezených sérologických důkazech z případových studií z literatury z klinické léčby dospělých pacientů s iatrogenní imunosupresí po transplantaci solidních orgánů (viz bod 4.2).

Doba ochrany

Doba ochrany poskytovaná vakcínou není známa, protože je stále hodnocena v probíhajících klinických studiích.

Omezení účinnosti vakcíny

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcinace vakcínou Comirnaty nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po druhé dávce vakcíny.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcíny Comirnaty s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání vakcíny Comirnaty těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podávání vakcíny Comirnaty v těhotenství se má zvážit pouze v případě, pokud možné přínosy převáží jakákoli potenciální rizika pro matku a plod.

Kojení

Není známo, zda se vakcína Comirnaty vylučuje do lidského mateřského mléka.

Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3)

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vakcína Comirnaty nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé z účinků uvedených v bodě 4.8 však mohou schopnost řídit nebo obsluhovat stroje dočasně ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost vakcíny Comirnaty byla hodnocena ve 3 klinických studiích u účastníků ve věku 5 let a starších, které zahrnovaly 24 675 účastníků (22 026 účastníků ve věku 16 let a starších, 1 131 dospívajících ve věku 12 až 15 let a 3 109 dětí ve věku 5 až 11 let), kteří dostali alespoň 1 dávku vakcíny Comirnaty.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 5 až 15 let byl podobný, jako u účastníků ve věku 16 let a starších.

306 stávajících účastníků fáze 3 ve věku 18 až 55 let dostalo dále posilovací dávku (třetí dávku) vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců po druhé dávce. Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (třetí dávky) byl podobný jako po 2 dávkách.

Děti ve věku 5 až 11 let (tj. ve věku 5 do méně než 12 let) – po 2 dávkách

Ve studii 3 byla alespoň 1 dávka vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů podána celkem 1 518 dětem ve věku 5 až 11 let a celkem 750 dětem ve věku 5 až 11 let bylo podáno placebo. V době analýzy studie 3 fáze 2/3 s údaji do data ukončení sběru dat 6. září 2021 bylo 2 158 (95,1 %) (1 444 dětí, kterým byla

podána vakcína Comirnaty 10 mikrogramů a 714 dětí, kterým bylo podáno placebo) sledováno po dobu nejméně 2 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů. Analýza údajů o nežádoucích příhodách studie 3 fáze 2/3 zahrnovala také dalších 2 379 účastníků [1 591 účastníkům byla podána vakcína Comirnaty 10 mikrogramů a 788 účastníkům bylo podáno placebo], z nichž 71,2 % bylo sledováno po dobu nejméně 2 týdnů po 2. dávce až do data ukončení sběru dat 8. října 2021. Hodnocení bezpečnosti ve studii 3 probíhá.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let byly bolest v místě vpichu (> 80 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 30 %), zarudnutí a otok v místě vpichu (> 20 %), myalgie a zimnice (> 10 %).

Účastníci ve věku 16 let a starší – po 2 dávkách

Ve studii 2 byla celkem 22 026 účastníkům ve věku 16 let nebo starším podána alespoň 1 dávka vakcíny Comirnaty 30 mikrogramů a celkem 22 021 účastníkům ve věku 16 let nebo starším bylo podáno placebo (včetně 138 a 145 dospívajících ve věku 16 a 17 let ve skupinách vakcíny a placebo, v uvedeném pořadí). Celkem 20 519 účastníků ve věku 16 let nebo starších dostalo 2 dávky vakcíny Comirnaty.

V době provedení analýzy studie 2 s datem ukončení sběru dat 13. března 2021 pro placebem kontrolované zaslepené období sledování až do dat odlepení účastníků bylo celkem 25 651 (58,2 %) účastníků (13 031 Comirnaty a 12 620 placebo) ve věku 16 let a starších sledováno po dobu ≥ 4 měsíce po podání druhé dávky. To zahrnovalo celkem 15 111 (7 704 Comirnaty a 7 407 placebo) účastníků ve věku 16 až 55 let a celkem 10 540 (5 327 Comirnaty a 5 213 placebo) účastníků ve věku 56 let a starších.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byla u účastníků ve věku 16 let a starších, kteří dostali 2 dávky, bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 50 %), myalgie (> 40 %), zimnice (> 30 %), artralgie (> 20 %), pyrexie a zduření v místě injekce (> 10 %). Tyto nežádoucí účinky byly zpravidla mírné nebo střední intenzity a odezněly během několika dní po vakcinaci. Mírně nižší frekvence příhod reaktogenity souvisela s vyšším věkem.

Bezpečnostní profil u 545 účastníků ve věku 16 let a starších, kterým byla podána vakcína Comirnaty a kteří byli séropozitivní na SARS-CoV-2 při výchozím stavu, byl podobný jako u obecné populace.

Dospívající ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V analýze studie 2 na základě údajů získaných do data ukončení sběru dat 13. března 2021 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty 30 mikrogramů a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 308 dospívajících (660 dostalo vakcínu Comirnaty a 648 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu nejméně 2 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Hodnocení bezpečnosti ve studii 2 probíhá.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě vpichu (> 90 %), únava a bolest hlavy (> 70 %), myalgie a zimnice (> 40 %), artralgie a pyrexie (> 20 %).

Účastníci ve věku 18 let a starší - po posilovací dávce (třetí dávka)

Podskupina účastníků studie fáze 2/3, do které bylo zařazeno 306 dospělých ve věku 18 až 55 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty 2, dostala posilovací dávku (třetí dávku) vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě vpichu (> 80 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie (> 30 %), zimnice a artralgie (> 20 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií a po uvedení na trh u osob ve věku 5 let a starších

Nežádoucí účinky pozorované z klinických studií jsou uvedeny níže podle následujících kategorií frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1: Nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty z klinických studií a po uvedení na trh u osob ve věku 5 let a starších

Třída orgánového systému	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému			Lymfadenopatie ^a		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)		Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu		
Psychiatrické poruchy			Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy		Letargie	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c	
Srdeční poruchy					Myokarditida; ^d Perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^d	Nauzea; zvracení ^d			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Hyperhidróza; noční pocení		Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie; myalgie		Bolest v končetině ^e		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě injekce; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce	Zarudnutí v místě injekce ^h	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce		Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

- a. U účastníků, kteří dostali posilovací dávku (třetí dávku), byla pozorována vyšší frekvence lymfadenopatie (5,2 % oproti 0,4 %) ve srovnání s účastníky, kteří dostali dvě dávky.
- b. Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- c. Během období sledování bezpečnosti v klinické studii do 14. listopadu 2020 byla hlášena akutní periferní paralýza *n. facialis* u čtyř účastníků ve skupině mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19. Nástup obrny obličeje byl 37. den po podání 1. dávky (účastník nedostal 2. dávku) a 3., 9. a 48. den po 2. dávce. Ve skupině s placebem nebyly hlášeny žádné případy akutní periferní paralýzy *n. facialis*.
- d. Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- e. Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkována.
- f. Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- g. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkovaných osob, které v minulosti

podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
h. Zarudnutí v místě injekce se vyskytovalo s vyšší frekvencí (velmi častou) u dětí ve věku 5 až 11 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

a uvedli přitom číslo šarže, je-li k dispozici.

4.9 Předávkování

Údaje o předávkování jsou k dispozici od 52 účastníků studie zařazených do klinického hodnocení, kterým bylo kvůli chybě v ředění podáno 58 mikrogramů vakcíny Comirnaty. Příjemci vakcíny nehlásili zvýšení reaktogenity ani nežádoucí účinky.

V případě předávkování se doporučuje sledovat základní životní funkce a případně zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, jiné virové vakcíny, ATC kód: J07BX03

Mechanismus účinku

Mediátorová (messenger) RNA s modifikovanými nukleosidy je ve vakcíně Comirnaty zapouzdřená v lipidových nanočásticích, což umožňuje transfer nereplikující RNA do hostitelských buněk pro přímou přechodnou expresi S antigenu viru SARS-CoV-2. mRNA kóduje v membráně ukotvený S v plné délce se dvěma bodovými mutacemi v centrální šroubovici. Mutace těchto dvou aminokyselin na prolin uzamyká S v antigenně preferované prefuzní konformaci. Vakcína vyvolává jak odpověď neutralizačních protilátek, tak i imunitní odpověď buněk na spike (S) antigen, což může přispívat k ochraně před onemocněním COVID-19.

Účinnost

Studie 2 je multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 1/2/3 zaslepená pro pozorovatele, která hodnotí dávku, výběr vakcíny a její účinnost u účastníků ve věku 12 let a starších. Randomizace byla stratifikována podle věku: věk 12 až 15 let, věk 16 až 55 let a věk 56 let a více; do věkové skupiny ≥ 56 let spadalo minimálně 40 % účastníků. Ze studie byli vyřazeni imunokompromitovaní účastníci a osoby, u nichž byla dříve stanovena klinická či mikrobiologická diagnóza onemocnění COVID-19. Účastníci s preexistujícími stabilizovanými onemocněními, definovanými jako onemocnění, jež během 6 týdnů před zařazením nevyžadovala významnou změnu léčby nebo hospitalizaci z důvodu zhoršení nemoci, byli do studie zařazeni stejně jako účastníci se známou stabilizovanou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV), virem hepatitidy C (HCV) nebo virem hepatitidy B (HBV).

Účinnost u osob ve věku 16 let a starších – po 2 dávkách

Během fáze 2/3 Studie 2 bylo na základě dat získaných do 14. listopadu 2020 ve stejném poměru randomizováno zhruba 44 000 účastníků a byly jim podány 2 dávky mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 nebo placebo. Analýzy účinnosti zahrnovaly účastníky, kteří dostali druhou dávku vakcíny v rozmezí 19 až 42 dnů po první dávce vakcíny. Většina (93,1 %) příjemců vakcíny dostala druhou dávku 19 dnů až 23 dnů po první dávce. Pro účely hodnocení bezpečnosti a účinnosti vakcíny proti onemocnění COVID-19 budou na základě připraveného plánu účastníci dále sledováni po dobu až 24 měsíců po 2. dávce. V klinické studii bylo od účastníků vyžadováno dodržení minimálního intervalu 14 dní před a po podání vakcíny proti chřipce, aby dostali buď placebo nebo mRNA vakcínu proti onemocnění COVID-19. V klinické studii bylo od účastníků vyžadováno dodržení minimálního intervalu 60 dní před nebo po podání přípravků z krve/plazmy nebo imunoglobulinů v průběhu studie, aby dostali buď placebo nebo mRNA vakcínu proti onemocnění COVID-19.

Do populace pro analýzu primárního cílového parametru účinnosti bylo zařazeno 36 621 účastníků ve věku 12 let a starších (18 242 ve skupině s mRNA vakcínou proti onemocnění COVID-19 a 18 379 ve skupině s placebem), u nichž se během 7 dní po podání druhé dávky neprokázala předchozí infekce SARS-CoV-2. Kromě toho bylo 134 účastníků ve věku od 16 do 17 let (66 ve skupině s mRNA vakcínou proti onemocnění COVID-19 a 68 ve skupině s placebem) a 1 616 účastníků ve věku 75 let a starších (804 ve skupině s mRNA vakcínou proti onemocnění COVID-19 a 812 ve skupině s placebem).

V čase provedení primární analýzy účinnosti byli účastníci ve skupině mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 sledováni z hlediska symptomatického onemocnění COVID-19 po celkovou dobu 2 214 osoboroků, účastníci ve skupině s placebem po dobu minimálně 2 222 osoboroků.

U účastníků s rizikem závažného onemocnění COVID-19, včetně osob s 1 nebo více komorbiditami, které riziko závažného onemocnění COVID-19 zvyšují (např. astma, index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m², chronické plicní onemocnění, diabetes mellitus, hypertenze), nebyly zjištěny žádné významné klinické rozdíly v celkové účinnosti vakcíny.

Informace o účinnosti vakcíny jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 2. dávce, podle věkové podskupiny – účastníci bez důkazu infekce před 7 dny po 2. dávce – populace hodnotitelná pro účinnost (7 dnů)

První výskyt COVID-19 od 7 dnů po 2. dávce u účastníků bez důkazu předchozí infekce SARS-CoV-2 *			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 n ^a =18 198 Případy n1 ^b Doba sledování ^c (n2 ^d)	Placebo n ^a =18 325 Případy n1 ^b Doba sledování ^c (n2 ^d)	Účinnost vakcíny % (95% CI) ^e
Všichni účastníci	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 až 64 let	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 let a starší	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 až 75 let	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 let a starší	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Poznámka: Potvrzené případy byly stanoveny reverzní transkripčně-polymerázovou řetězovou reakcí (RT-PCR) a alespoň 1 příznakem odpovídajícím onemocnění COVID-19 [*Definice případu: (alespoň 1 z) horečka,

nový nebo zhoršený kašel, nová nebo zhoršená dyspnoe, zimnice, nová nebo zhoršená bolest svalů, nová ztráta chuti nebo čichu, bolest v krku, průjem nebo zvracení.]

* Účastníci, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy (7 nebo více dnů před podáním poslední dávky) předcházející infekce SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a SARS-CoV-2 nedetekován pomocí amplifikačních testů nukleových kyselin (NAAT) [výtěr nosu] při návštěvách 1 a 2) a měli negativní NAAT (výtěr nosu) při jakékoli neplánované návštěvě před 7 dny po 2. dávce, byli zařazeni do analýzy.

- n = Počet účastníků ve specifikované skupině.
- n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osobo-rocích pro daný cílový parametr u všech účastníků v každé skupině s rizikem pro cílový parametr. Časové období pro získání případu COVID-19 je od 7 dnů po 2. dávce do konce období sledování.
- n2 = Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- Dvoustranný interval spolehlivosti pro účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené podle doby sledování. CI není upraven na multiplicitu.

Účinnost vakcíny mRNA proti onemocnění COVID-19 v prevenci prvního výskytu onemocnění COVID-19 po 7 dnech po 2. dávce ve srovnání s placebem 94,6 % (95% interval spolehlivosti 89,6 % až 97,6 %) u účastníků ve věku 16 let a starších s nebo bez důkazů o předchozí infekci virem SARS-CoV-2.

Analýzy podskupin primárního cílového parametru účinnosti navíc ukázaly podobné odhady bodů účinnosti u pohlaví, etnických skupin a účastníků s komorbiditami spojenými s vysokým rizikem závažného onemocnění COVID-19.

Byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti s dalšími potvrzenými případy COVID-19, které se objevily během zaslepeného placebem kontrolovaného sledování, což v populaci s účinností představuje až 6 měsíců po podání 2. dávky.

Aktualizované informace o účinnosti vakcíny jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 2. dávce, podle věkové podskupiny – účastníci bez důkazu infekce předchozí infekce virem SARS-CoV-2* před 7 dny po 2. dávce – populace hodnotitelná pro účinnost (7 dnů) během placebem kontrolovaného období sledování

Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 N ^a =20 998 Případy n1 ^b Doba sledování ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =21 096 Případy n1 ^b Doba sledování ^c (n2 ^d)	Účinnost vakcíny % (95% CI ^e)
Všichni účastníci ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 až 64 let	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 let a starší	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 až 74 let	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 let a starší	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Poznámka: Potvrzené případy byly stanoveny reverzní transkripčně-polymerázovou řetězovou reakcí (RT-PCR) a alespoň 1 příznakem odpovídajícím onemocnění COVID-19 (příznaky zahrnovaly: horečku, nový nebo zhoršený kašel, novou nebo zhoršenou dyspnoe, zimnici, novou nebo zhoršenou bolest svalů, novou ztrátu chuti nebo čichu, bolest v krku, průjem nebo zvracení).

* Účastníci, kteří neměli žádné důkazy předcházející infekce virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus SARS-CoV-2 nedetekován pomocí NAAT [výtěr nosu] při návštěvách 1 a 2) a měli negativní NAAT (výtěr nosu) při jakékoli neplánované návštěvě před 7 dny po 2. dávce, byli zařazeni do analýzy.

- N = Počet účastníků ve specifikované skupině.
- n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osobo-rocích pro daný cílový parametr u všech účastníků v každé skupině s rizikem pro cílový parametr. Časové období pro získání případu COVID-19 je od 7 dnů po 2. dávce do konce období sledování.
- n2 = Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- Dvoustranný 95% interval spolehlivosti pro účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené podle doby sledování. CI není upraven na multiplicitu.
- Zahrnuté potvrzené případy u účastníků ve věku 12 až 15 let: 0 ve skupině s mRNA vakcínou proti onemocnění COVID-19; 16 ve skupině s placebem.

V aktualizované analýze účinnosti byla účinnost mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 v prevenci prvního výskytu onemocnění COVID-19 od 7 dnů po podání 2. dávky ve srovnání s placebem 91,1 % (95% CI 88,8 % až 93,0 %) u účastníků v hodnotitelné populaci účinnosti s průkazem nebo bez průkazu předchozí infekce SARS-CoV-2.

Aktualizované analýzy účinnosti podle podskupin navíc ukázaly podobné bodové odhady účinnosti u všech pohlaví, etnických skupin, zeměpisných oblastí a účastníků se zdravotními komorbiditami a obezitou spojenou s vysokým rizikem závažného onemocnění COVID-19.

Účinnost proti závažnému onemocnění COVID-19

Aktualizované analýzy účinnosti sekundárních cílových parametrů účinnosti podpořily přínos mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 v prevenci závažného onemocnění COVID-19.

Od 13. března 2021 je účinnost vakcíny proti závažnému onemocnění COVID-19 prezentována pouze pro účastníky s předchozí infekcí SARS-CoV-2 nebo bez ní (tabulka 4), protože počty případů onemocnění COVID-19 u účastníků bez předchozí infekce SARS-CoV-2 byly stejné jako u účastníků s předchozí infekcí SARS-CoV-2 nebo bez ní jak ve skupině s mRNA vakcínou proti onemocnění COVID-19, tak ve skupině s placebem.

Tabulka 4: Účinnost vakcíny – první závažný výskyt onemocnění COVID-19 u účastníků s nebo bez předchozí infekce virem SARS-CoV-2 na základě údajů Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA)* po podání 1. dávky nebo od 7 dnů po podání 2. dávky v placebem kontrolovaném období sledování

	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 Případy n1 ^a Doba sledování ^c (n2 ^b)	Placebo Případy n1 ^a Doba sledování ^c (n2 ^b)	Účinnost vakcíny % (95% CI ^e)
Po 1. dávce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dnů po 2. dávce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Poznámka: Potvrzené případy byly stanoveny reverzní transkripčně-polymerázovou řetězovou reakcí (RT-PCR) a alespoň 1 příznakem odpovídajícím onemocnění COVID-19 (příznaky zahrnovaly: horečku, nový nebo zhoršený kašel, novou nebo zhoršenou dyspnoe, zimnici, novou nebo zhoršenou bolest svalů, novou ztrátu chuti nebo čichu, bolest v krku, průjem nebo zvracení.)

* Závažné onemocnění COVID-19 podle definice FDA je potvrzené onemocnění COVID-19 a přítomnost alespoň 1

z následujících příznaků:

- Klinické příznaky v klidu svědčící pro závažné systémové onemocnění (dechová frekvence ≥ 30 dechů za minutu, srdeční frekvence ≥ 125 tepů za minutu, saturace kyslíkem ≤ 93 % na pokojovém vzduchu)

při hladině moře nebo poměr arteriálního parciálního tlaku kyslíku k frakčnímu inspirovanému kyslíku < 300 mmHg).

- Respirační selhání [definované jako potřeba vysokého průtoku kyslíku, neinvazivní ventilace, mechanické ventilace nebo extrakorporální membránové oxygenace (ECMO)].
 - Průkaz šoku (systolický krevní tlak < 90 mmHg, diastolický krevní tlak < 60 mmHg nebo potřeba podání vazopresorických látek).
 - Významná akutní renální, jaterní nebo neurologická dysfunkce.
 - Přijetí na jednotku intenzivní péče.
 - Smrt.
- a. n_1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
 - b. n_2 = počet účastníků ohrožených daným cílovým parametrem.
 - c. Dvoustranný interval spolehlivosti (CI) pro účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené podle doby sledování.
 - d. Účinnost hodnocená na základě veškeré populace pro hodnocení účinnosti s 1. dávkou (modifikovaná se záměrem léčit), která zahrnovala všechny randomizované účastníky, kteří dostali alespoň 1 dávku hodnocené léčby.
 - e. Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osobo-rocích pro daný cílový parametr u všech účastníků v každé skupině s rizikem pro cílový parametr. Časové období pro získání případu COVID-19 je od po 1. dávce do konce období sledování.
 - f. Účinnost hodnocená na základě populace hodnotitelné pro účinnost (7 dní), která zahrnovala všechny způsobilé randomizované účastníky, kteří dostali všechny dávky hodnocené léčby podle randomizace v rámci předem stanoveného časového období a neměli žádné další důležité odchylky od protokolu podle rozhodnutí lékaře.
 - g. Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osobo-rocích pro daný cílový parametr u všech účastníků v každé skupině s rizikem pro daný cílový parametr. Časové období pro získání případu onemocnění COVID-19 je od 7 dnů po 2. dávce do konce období sledování.

Účinnost a imunogenita u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce nebyly žádné případy u 1 005 účastníků, kteří dostali vakcínu, a 16 případů z 978 účastníků, kteří dostali placebo. Bodový odhad účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 75,3; 100,0). U účastníků s nebo bez průkazu prodělané infekce bylo 0 případů z 1 119 účastníků, kteří dostali vakcínu, a 18 případů z 1 110 účastníků, kteří dostali placebo. To také naznačuje, že bodový odhad účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 78,1; 100,0).

Ve Studii 2 byla provedena analýza neutralizačních titrů SARS-CoV-2 jeden měsíc po druhé dávce u náhodně vybrané podskupiny účastníků, kteří do 1 měsíce po dávce 2 neměli sérologické nebo virologické průkazy prodělané infekce SARS-CoV-2, která porovnávala odpověď u dospívajících ve věku 12 až 15 let ($n = 190$) s účastníky ve věku 16 až 25 let ($n = 170$).

Poměr geometrických průměrných titrů (GMT) ve skupině ve věku 12 až 15 let ke skupině ve věku 16 až 25 let byl 1,76; s oboustranným 95% CI 1,47 až 2,10. Proto bylo splněno 1,5násobné kritérium neinferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Účinnost a imunogenita u dětí ve věku 5 až 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po 2 dávkách

Studie 3 je studie fáze 1/2/3, která se skládá z otevřené části zaměřené na zjištění dávky vakcíny (fáze 1) a multicentrické, mezinárodní, randomizované, fyziologickým roztokem jako placebem kontrolované části zaslepené pro pozorovatele hodnotící účinnost (fáze 2/3), do které byli zařazeni účastníci ve věku 5 až 11 let. Většina (94,4 %) randomizovaných příjemců vakcíny dostala druhou dávku 19 dní až 23 dní po první dávce.

Deskriptivní výsledky účinnosti vakcíny u dětí ve věku 5 až 11 let bez známek předchozí infekce virem SARS-CoV-2 jsou uvedeny v tabulce 5. U účastníků s prokázanou předchozí infekcí virem SARS-CoV-2 nebyly pozorovány žádné případy onemocnění COVID-19 ani ve skupině s vakcínou, ani ve skupině s placebem.

Tabulka 5: Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 2. dávce: bez průkazu infekce před 7 dny po 2. dávce – fáze 2/3 – děti ve věku 5 až 11 let hodnotitelná populace pro účinnost

První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 2. dávce u dětí ve věku 5 až 11 let bez průkazu předchozí infekce SARS-CoV-2*			
	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 Dávka 10 mikrogramů/dávku N^a=1 305 Případy n¹^b Doba sledování^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Případy n¹^b Doba sledování^c (n²^d)	Účinnost vakcíny % (95% CI)
Děti ve věku 5 až 11 let	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Poznámka: Potvrzené případy byly určeny na základě reverzní transkripční polymerázové řetězové reakce (RT-PCR) a alespoň 1 příznaku odpovídajícího onemocnění COVID-19 (příznaky zahrnovaly: horečku; nový nebo zesílený kašel; novou nebo zesílenou dušnost; zimnici; novou nebo zesílenou bolest svalů; novou ztrátu chuti nebo čichu; bolest v krku; průjem; zvracení).

* Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný průkaz o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 (tj. negativní N-vázané protilátky [sérum] při návštěvě 1 a virus SARS-CoV-2 nezjištěný pomocí NAAT [nosní výtěr] při návštěvě 1 a 2) a měli negativní NAAT (nosní výtěr) při jakékoli neplánované návštěvě před 7 dny po 2. dávce

a. N = počet účastníků v dané skupině.

b. n¹ = počet účastníků splňujících definici cílového ukazatele.

c. Celková doba sledování v 1 000 osobo-rocích pro daný cílový ukazatel u všech účastníků v každé skupině s rizikem pro cílový ukazatel. Časové období pro nárůst případů onemocnění COVID-19 je od 7 dnů po podání 2. dávky do konce období sledování.

d. n² = počet účastníků s rizikem pro daný cílový ukazatel.

Ve studii 3 prokázala analýza 50% neutralizačních titrů viru SARS-CoV-2 (NT50) 1 měsíc po podání 2. dávky u náhodně vybrané podskupiny účastníků účinnost imunologickým přemostěním imunitních odpovědí při srovnání dětí ve věku 5 až 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) v části studie 3 fáze 2/3 s účastníky ve věku 16 až 25 let v části studie 2 fáze 2/3, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické průkazy o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po podání 2. dávky, což splňuje předem stanovená kritéria imunologického přemostění jak pro poměr geometrického průměru (GMR), tak pro rozdíl sérologických odpovědí, přičemž sérologická odpověď byla definována jako dosažení alespoň čtyřnásobného zvýšení NT50 SARS-CoV-2 oproti výchozí hodnotě (před podáním 1. dávky).

GMR NT50 SARS-CoV-2 1 měsíc po 2. dávce u dětí ve věku 5 až 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) proti mladým dospělým ve věku 16 až 25 let byl 1,04 (2stranný 95% CI: 0,93; 1,18). Mezi účastníky bez předchozích známek infekce virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po podání 2. dávky mělo 99,2 % dětí ve věku 5 až 11 let a 99,2 % účastníků ve věku 16 až 25 let sérologickou odpověď 1 měsíc po podání 2. dávky V případě dětí ve věku 5 až 11 let a mladých lidí ve věku 16 až 25 let byla sérologická odpověď prokázána až po 1 měsíci po podání 2. dávky Rozdíl v podílech účastníků, kteří měli sérologickou odpověď mezi dvěma věkovými skupinami (dětí – mladí dospělí), byl 0,0 % (2stranný 95% CI: -2,0 %; 2,2 %). Tyto informace jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Souhrn geometrického průměrného poměru pro 50% neutralizační titer a rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí – srovnání dětí ve věku 5 až 11 let (studie 3) s účastníky ve věku 16 až 25 let (studie 2) – účastníci bez známek infekce do 1 měsíce po podání 2. dávky – podskupina imunologického přemostění – fáze 2/3 – populace hodnotitelná na imunogenicitu

		Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19		5 až 11 let / 16 až 25 let	
		Dávka 10 mikrogramů/dávku 5 až 11 let N ^a =264	Dávka 30 mikrogramů/dávku u 16 až 25 let N ^a =253		
	Časový bod ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Splnila cíl imunologického o přemostění ^e (A/N)
Geometrický průměrný 50% neutralizační titer ^f (GMT ^c)	1 měsíc po 2. dávce	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	A
	Časový bod ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Rozdíl % ⁱ (95% CI ^j)	Splnila cíl imunologického o přemostění ^k (A/N)
Četnost sérologické odpovědi (%) pro 50% neutralizační titer ^f	1 měsíc po 2. dávce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	A

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = geometrický průměrný poměr; GMT = geometrický průměrný titer; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NAAT = test amplifikace nukleových kyselin; NT50 = 50% neutralizační titer; virus SARS-CoV-2 = těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Účastníci, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy (do 1 měsíce po odběru vzorku krve po 2. dávce) o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní při návštěvě s podáním 1. dávky a 1 měsíc po 2. dávce, virus SARS-CoV-2 nezjištěn pomocí NAAT [nosní výtěr] při návštěvě s podáním 1. dávky a 2. dávky a negativní NAAT (nosní výtěr) při kterékoli neplánované návštěvě do 1 měsíce po odběru krve po 2. dávce) a neměli v anamnéze žádné onemocnění COVID-19, byli zahrnuti do analýzy.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení oproti výchozí hodnotě (před 1. dávkou). Pokud je výchozí měření nižší než LLOQ, považuje se výsledek testu po očkování $\geq 4 \times$ LLOQ za sérologickou odpověď.

- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu před očkováním a 1 měsíc po podání 2. dávky. Tyto hodnoty jsou také jmenovateli použitými při výpočtech procentuální četnosti sérologické odpovědi.
 - Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
 - GMT a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titerů a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozložení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na $0,5 \times$ LLOQ.
 - GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmu titerů (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).
 - Imunologické přemostění podle GMT je deklarováno, pokud je dolní hranice dvoustranného 95% CI pro GMR větší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
 - NT50 SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí mikroneutralizačního testu SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Assay. Test používá fluorescenční reportérový virus odvozený od kmene USA_WA1/2020 a neutralizace viru se odečítá na monovrstvách buněk Vero. Vzorek NT50 je definován jako vzájemné zředění séra, při kterém je neutralizováno 50 % viru.
- g. n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.

-
- h. Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
 - i. Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
 - j. Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
 - k. Imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi je deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl sérologické odpovědi větší než 10,0 %.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vakcínou Comirnaty u pediatrické populace k prevenci onemocnění COVID-19 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Obecná toxicita

U potkanů, kterým byla intramuskulárně podávána vakcína Comirnaty (dostali 3 plné dávky pro člověka jednou týdně, které vedly k relativně vyšším hladinám u potkanů v důsledku rozdílů v tělesné hmotnosti), se vyskytl edém a erytém v místě podání injekce a zvýšení počtu bílých krvinek (včetně bazofilů a eozinofilů) odpovídající zánětlivé odpovědi a rovněž vakuolizace portálních hepatocytů bez známek poškození jater. Všechny účinky byly reverzibilní.

Genotoxicita / karcinogenita

Studie genotoxicity ani kancerogenity nebyly provedeny. U složek vakcíny (lipidy a mRNA) se neočekává genotoxický potenciál.

Reprodukční toxicita

Reprodukční a vývojová toxicita byla hodnocena na potkanech v kombinované studii fertility a vývojové toxicity, ve které byla samicím potkanů podána intramuskulárně vakcína Comirnaty před pářením a během březosti (dostaly 4 plné dávky pro člověka, které vedly k relativně vyšším hladinám u potkanů v důsledku rozdílů v tělesné hmotnosti mezi 21. dnem před pářením a 20. dnem březosti). Odpovědi na neutralizační protilátky SARS-CoV-2 byly přítomny u samic před pářením až do konce studie ve 21. postnatálním dni a rovněž u plodů a potomků. Nebyly zjištěny žádné účinky spojené s očkováním na plodnost samic, těhotenství nebo vývoj embrya/plodu nebo potomstva. Údaje o možném placentárním přenosu nebo vylučování do mateřského mléka pro vakcínu Comirnaty nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate) (ALC-0315)

2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)

Kolfosceryl-stearát

Cholesterol

Trometamol

Trometamol-hydrochlorid

Sacharosa

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

Zmrazená injekční lahvička

6 měsíců při teplotě -90 °C až -60 °C.

Vakcína bude obdržena ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C. Zmrazená vakcína může být po přijetí uchovávána při teplotě -90 °C až -60 °C nebo 2 °C až 8 °C.

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení 10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 4 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Rozmrazená injekční lahvička

10 týdnů uchovávání a transportu při teplotě 2 °C až 8 °C během 6měsíční doby použitelnosti.

- Po přenesení vakcíny pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C musí být na vnější obal zapsáno aktualizované datum použitelnosti a vakcína má být použita nebo zlikvidována do aktualizovaného data použitelnosti. Původní datum použitelnosti má být přeškrtnuto.
- Pokud je vakcína přijata při teplotě 2 °C až 8 °C, má být uchovávána při teplotě 2 °C až 8 °C. Datum použitelnosti na vnějším obalu má být aktualizováno tak, aby odráželo datum použitelnosti v chladu, a původní datum použitelnosti má být přeškrtnuto.

Neotevřené injekční lahvičky lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě mezi 8 °C a 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po rozmrazení vakcína nesmí být znovu zmrazena.

Manipulace při teplotních výkyvech při uchovávání v chladničce

- Údaje o stabilitě prokazují, že je neotevřená injekční lahvička stabilní až 10 týdnů, je-li uchovávána při teplotě od -2 °C do 2 °C a během 10týdenního uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Údaje o stabilitě ukazují, že injekční lahvička může být uchovávána až 24 hodin při teplotě od 8 °C do 30 °C, včetně až 12 hodin po prvním vpichu.

Tyto informace slouží jako návod pro zdravotnické pracovníky pouze v případě dočasného výkyvu teploty.

Zředěný léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 2 °C až 30 °C po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -90 °C až -60 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Během uchovávání je třeba minimalizovat vystavení přípravku světlu v místnosti a zabránit vystavení přímému slunečnímu světlu a ultrafialovému světlu.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1,3 ml koncentrátu pro disperzi ve 2ml, čiré, vícedávkové injekční lahvičky (sklo třídy I) se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a oranžovým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 dávek, viz bod 6.6.

Velikosti balení: 10 injekčních lahviček nebo 195 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro zacházení s vakcínou

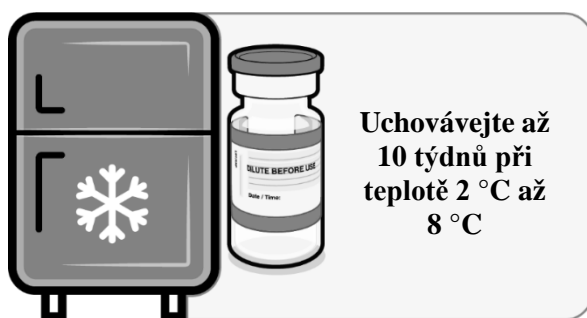
Vakcína Comirnaty 10 mikrogramů/dávku má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

KONTROLA DÁVKY VAKCÍNY COMIRNATY 10 MIKROGRAMŮ/DÁVKU KONCENTRÁT PRO INJEKČNÍ DISPERZI (DĚTI VE VĚKU 5 AŽ 11 LET)



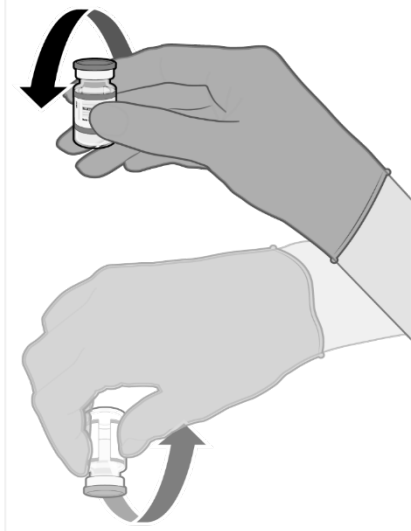
- Zkontrolujte, zda má injekční lahvička oranžové plastové víčko.
- Pokud má injekční lahvička fialové plastové víčko, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro vakcínu Comirnaty 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi.
- Pokud má injekční lahvička šedé plastové víčko, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro vakcínu Comirnaty 30 mikrogramů/dávku injekční disperze.

ZACHÁZENÍ S VAKCÍNOU COMIRNATY 10 MIKROGRAMŮ/DÁVKU KONCENTRÁT PRO INJEKČNÍ DISPERZI (DĚTI VE VĚKU 5 AŽ 11 LET) PŘED POUŽITÍM



- Pokud se vícedávková injekční lahvička uchovává zmrazená, musí se před použitím rozmrazit. Zmrazené injekční lahvičky je třeba přenést do prostředí o teplotě 2 °C až 8 °C, aby se rozmrazily; rozmrazení balení 10 injekčních lahviček může trvat 4 hodiny. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchování při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabičce.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C během 6měsíční doby použitelnosti.
- Alternativně lze jednotlivé zmrazené injekční lahvičky rozmrazovat po dobu 30 minut při teplotě do 30 °C.
- Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě do 30 °C. S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

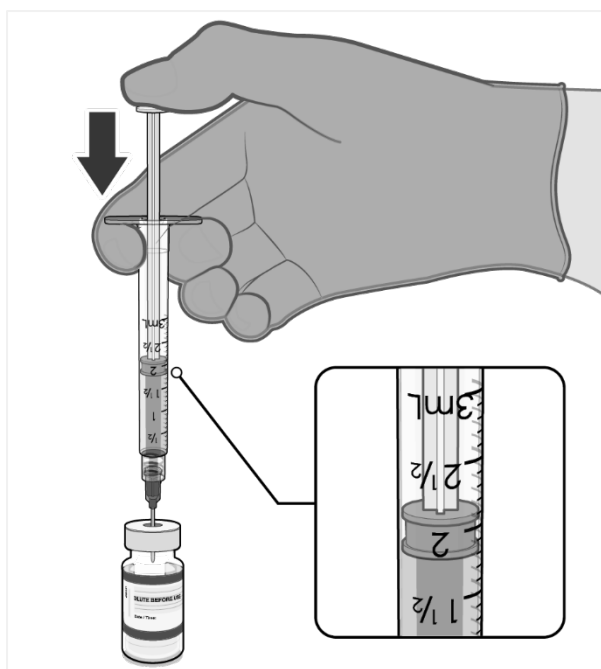
MÍCHÁNÍ VAKCÍNY COMIRNATY 10 MIKROGRAMŮ/DÁVKU KONCENTRÁT PRO INJEKČNÍ DISPERZI (DĚTI VE VĚKU 5 AŽ 11 LET) PŘED ŘEDĚNÍM



Jemně × 10

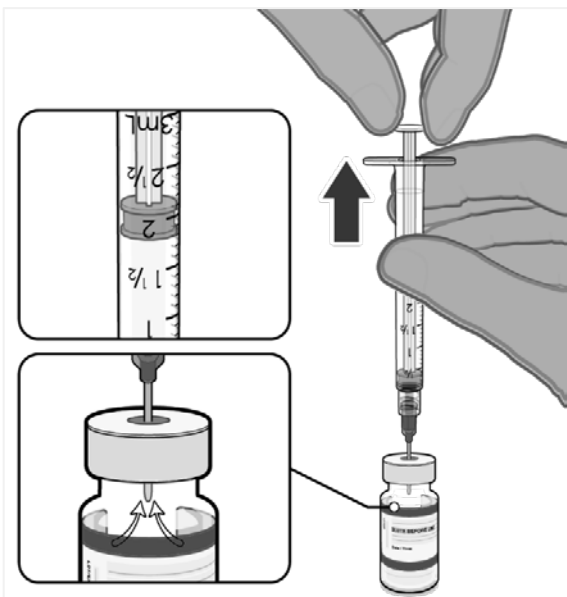
- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.

ŘEDĚNÍ VAKCÍNY COMIRNATY 10 MIKROGRAMŮ/DÁVKU KONCENTRÁT PRO INJEKČNÍ DISPERZI (DĚTI VE VĚKU 5 AŽ 11 LET)



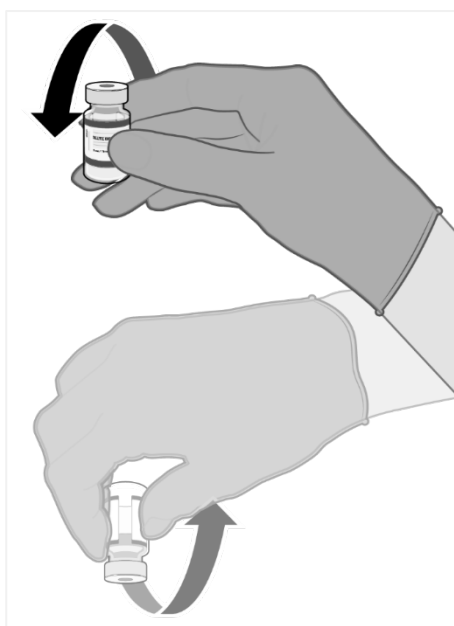
Injekce 1,3 ml 0,9% chloridu sodného

- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce 1,3 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.



Vytáhněte píst na značku 1,3 ml pro odstranění vzduchu z injekční lahvičky.

- Nasátím 1,3 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.



Jemně × 10

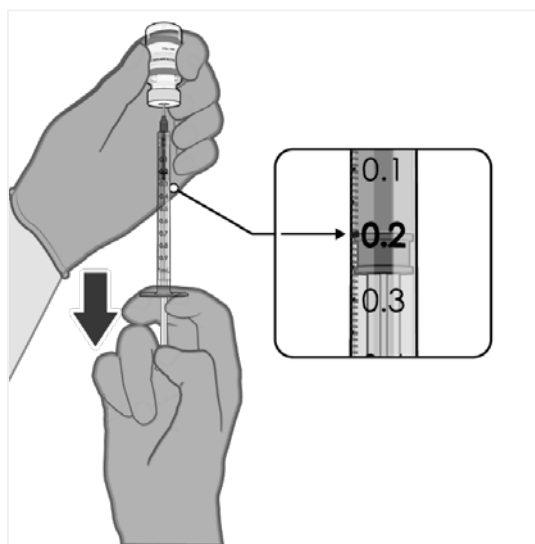
- Disperzi 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Naředěná vakcína se má jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.



**Zaznamenejte příslušné datum a čas.
Použijte během 12 hodin po naředění.**

- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným datem a časem.
- Po naředění uchovávejte vakcínu při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji během 12 hodin.
- Naředěnou disperzi nezmrazujte ani s ní netřepejte. Pokud je v chladu, nechte naředěnou disperzi před použitím dosáhnout pokojové teploty.

PŘÍPRAVA JEDNOTLIVÝCH DÁVEK O OBJEMU 0,2 ml VAKCÍNY COMIRNATY 10 MIKROGRAMŮ/DÁVKU KONCENTRÁT PRO INJEKČNÍ DISPERZI (DĚTI VE VĚKU 5 AŽ 11 LET)



Naředěná vakcína o objemu 0,2 ml

- Po naředění obsahuje injekční lahvička 2,6 ml, ze kterých lze získat 10 dávek po 0,2 ml.
- Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
- Natáhněte 0,2 ml vakcíny Comirnaty pro děti ve věku 5 až 11 let.

K získání 10 dávek z jedné injekční lahvičky je třeba použít injekční stříkačky a/nebo jehly s malým mrtvým prostorem. Kombinace injekční stříkačky a jehly s malým mrtvým prostorem má mít mrtvý objem maximálně 35 mikrolitrů.

Pokud se používají standardní injekční stříkačky a jehly, nemusí být zajištěn dostatečný objem k získání deseti dávek z jedné injekční lahvičky.

- Každá dávka musí obsahovat 0,2 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,2 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po naředění, zlikvidujte.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Německo
tel.: +49 6131 9084-0
fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 3. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. listopad 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>