

PŘÍLOHA I
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 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Jedna injekční lahvička (0,45 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml po naředění, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,3 ml) obsahuje 30 mikrogramů tozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Tozinameran 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 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u osob ve věku 12 let a starších.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Osoby ve věku 12 let a starší

Vakcína Comirnaty se podává intramuskulárně po naředění jako jedna dávka 0,3 ml osobám ve věku 12 let a starším bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.4 a 5.1).

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 12 let a starší

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

K dispozici jsou pediatriké lékové formy pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Starší populace

U osob ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává intramuskulárně po naředění (viz bod 6.6).

Po naředění obsahují injekční lahvičky vakcíny Comirnaty 6 dávek po 0,3 ml vakcíny. K získání 6 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 šesté dávky z jedné injekční lahvičky. Bez ohledu na typ injekční stříkačky a jehly:

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 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. Další dávka vakcíny nemá

být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkování 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.

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, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkované 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.

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 absolvování očkování.

Pomocné látky

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

Velké množství observačních dat od těhotných žen očkováných vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Vakcínu Comirnaty lze v těhotenství podávat.

Kojení

Systémová expozice vakcíně Comirnaty je u kojící matky zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky na kojence/novorozence (skrze mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojících novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty lze během kojení podávat.

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

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 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 odslepení 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 dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce ($> 90 \%$), únava a bolest hlavy ($> 70 \%$), myalgie a zimnice ($> 40 \%$), artralgie a pyrexie ($> 20 \%$).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu ≥ 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce ($> 80 \%$), únava ($> 60 \%$), bolest hlavy ($> 40 \%$), myalgie ($> 30 \%$), zimnice a artralgie ($> 20 \%$).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po následných posilovacích dávkách

Bezpečnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 12 let a starších je odvozena od údajů o bezpečnosti ze studií posilovací dávky vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 18 let a starších.

Podmnožina 325 dospělých ve věku 18 až ≤ 55 let, kteří dokončili očkování třemi dávkami vakcíny Comirnaty, obdržela posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty 90 až 180 dnů po podání 3. dávky. Účastníci, kteří obdrželi posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty, měli medián sledování do dne ukončení sběru dat 11. března 2022 nejméně 1,4 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími účinky u těchto účastníků byly bolest v místě injekce ($> 70 \%$), únava ($> 60 \%$), bolest hlavy ($> 40 \%$), myalgie a zimnice ($> 20 \%$) a artralgie ($> 10 \%$).

V podmnožině ze studie 4 (3. fáze) obdrželo 305 dospělých ve věku > 55 let, kteří dokončili očkování

třemi dávkami vakcíny Comirnaty, posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty 5 až 12 měsíců po podání 3. dávky. Účastníci, kteří obdrželi posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty, měli medián sledování do dne ukončení sběru dat 16. května 2022 nejméně 1,7 měsíce. Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty byl podobný profilu zjištěnému po posilovací dávce (třetí dávce) vakcíny Comirnaty. U účastníků ve věku vyšším než 55 let byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě injekce (> 50 %), únava (> 40 %), bolest hlavy (> 20 %), myalgie a zimnice (> 10 %).

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy (viz bod 5.1).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií a po uvedení na trh u osob ve věku 12 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 12 let a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ^h
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

a. U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek ($\leq 0,9$ %) vakcíny.

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. Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dětí ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#) 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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 imunodeficiencie (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 virem SARS-CoV-2 *			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 n^a = 18 198 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo n^a = 18 325 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	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	143	95,1

	1,706 (13 549)	1,710 (13 618)	(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 osoborocích 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 n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 osoborocích 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 osoborocích 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 imunogenicita u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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

noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Imunogenicitu u účastníků ve věku 18 let a starších – po posilovací dávce

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty byla ve studii 2 založena na hodnocení 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). V této studii byla posilovací dávka podána 5 až 8 měsíců (medián 7 měsíců) po druhé dávce. Ve studii 2 prokázaly analýzy NT50 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání s 1 měsícem po primární sérii u jedinců ve věku 18 až 55 let, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po posilovací vakcinaci, noninferioritu jak pro geometrický průměrný poměr (GMR), tak pro rozdíl v četnostech sérologické odpovědi. Sérologická odpověď u účastníka byla definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení NT50 oproti výchozímu stavu (před primární sérií). Tyto analýzy jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5. Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – srovnání GMT a četnosti sérologické odpovědi 1 měsíc po posilovací dávce a 1 měsíc po primární sérii – účastníci ve věku 18 až 55 let bez známek infekce do 1 měsíce po posilovací dávce* – populace s hodnotitelnou imunogenicitou po posilovací dávce[±]

	n	1 měsíc po posilovací dávce (95% CI)	1 měsíc po primární sérii (95% CI)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po primární sérii (97,5% CI)	Splnila cíl noninferiority (A/N)
Geometrický průměr 50% neutralizačního titru	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	A ^d
Četnost sérologické odpovědi (%) pro 50% neutralizační titr[†]	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)	A ⁱ

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrického průměru; GMT = titr geometrického průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2; A/N = ano/ne.

[†] NT50 SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí mikroneutralizačního testu viru SARS-CoV-2 mNeonGreen. 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 ředění séra, při kterém je neutralizováno 50 % viru.

* Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz (do 1 měsíce po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty) o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní a virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr]) a měli negativní NAAT (nosní výtěr) při jakékoli neplánované návštěvě do 1 měsíce po posilovací dávce.

[±] Všichni způsobilí účastníci, kteří dostali 2 dávky vakcíny Comirnaty podle původní randomizace, přičemž 2. dávku dostali v rámci předem definovaného časového období (během 19 až 42 dnů po 1. dávce), dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, měli alespoň 1 platný a určitelný výsledek imunogenicity po posilovací dávce z odběru krve v rámci příslušného časového období (během 28 až 42 dnů po posilovací dávce) a neměli žádné další důležité odchylky od protokolu podle rozhodnutí lékaře.

- n = Počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu v obou časových bodech odběru vzorků v rámci stanoveného časového období.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 97,5% CI byly vypočteny exponováním průměrných rozdílů logaritmu testu a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozdělení).
- Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro GMR > 0,67 a bodový odhad GMR činí $\geq 0,80$.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test při výchozím stavu, 1 měsíc po 2.

dávce a 1 měsíc po posilovací dávce v rámci stanoveného časového období. Tyto hodnoty jsou denominátory pro výpočty procent.

- f. Počet účastníků se sérologickou odpovědí na daný test v daném časovém bodě odběru dávky / vzorku. Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- g. Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (1 měsíc po posilovací dávce – 1 měsíc po 2. dávce).
- h. Upravený dvoustranný Waldův CI pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- i. Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro procentuální rozdíl > 10 %.

Relativní účinnost vakcíny u účastníků ve věku 16 let a starších – po posilovací dávce

Průběžná analýza účinnosti ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky provedené u přibližně 10 000 účastníků ve věku 16 let a starších, kteří byli zařazeni ze studie 2, hodnotila potvrzené případy onemocnění COVID-19 zjištěné nejméně 7 dní po vakcinaci posilovací dávkou až do dne ukončení sběru dat 5. října 2021, což představuje medián 2,5 měsíce následného sledování po posilovací dávce. Posilovací dávka byla podána 5 až 13 měsíců (medián 11 měsíců) po druhé dávce. Hodnocena byla účinnost vakcinace posilovací dávkou vakcíny Comirnaty po základním očkování ve srovnání se skupinou, jíž bylo v rámci posilovací dávky podáno placebo a jež dostala pouze základní očkování.

Informace o relativní účinnosti vakcíny u účastníků ve věku 16 let a starších bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2 uvádí tabulka 6. Relativní účinnost vakcíny u účastníků s důkazem předchozí infekce virem SARS-CoV-2 či bez takového důkazu byla 94,6 % (95% interval spolehlivosti 88,5 % až 97,9 %), podobně jako tomu bylo u účastníků bez důkazu předchozí infekce. Případy primárního onemocnění COVID-19, pozorované od 7 dní po podání posilovací dávky vakcíny, zahrnovaly 7 primárních případů ve skupině s vakcínou Comirnaty a 124 primárních případů ve skupině s placebem.

Tabulka 6. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny – účastníci ve věku 16 let a starší bez důkazu infekce – populace hodnotitelná pro účinnost

První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce u účastníků bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty n^a = 4 695 Případy n1^b Doba sledování^c (n2^d)	Placebo n^a = 4 671 Případy n1^b Doba sledování^c (n2^d)	Relativní účinnost vakcíny^e % (95% CI^f)
První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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 sérologické nebo virologické důkazy (7 nebo více dnů před podáním posilovací dávky vakcíny) předcházející infekce virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a SARS-CoV-2 nedetekován pomocí testů NAAT [výtěr nosu] při návštěvě 1) a měli negativní NAAT (výtěr nosu) při jakékoli neplánované návštěvě před 7 dny po posilovací dávce, byli zařazeni do analýzy.

- a. n = Počet účastníků ve specifikované skupině.
- b. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- c. Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osoborocích 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 posilovací dávce vakcíny do konce období sledování.
- d. n2 = Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- e. Relativní účinnost vakcíny ve skupině s posilovací dávkou vakcíny Comirnaty ve srovnání se skupinou s placebem (bez posilovací dávky).
- f. Dvoustranný interval spolehlivosti pro relativní účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy

a Pearsonovy metody upravené vzhledem k době sledování.

Imunogenicita posilovací dávky po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), je odvozena z údajů o imunogenicitě z nezávislé otevřené klinické studie fáze 1/2 National Institutes of Health (NIH) (NCT04889209) provedené ve Spojených státech. V této studii dostali dospělí (věkové rozmezí 19 až 80 let), kteří absolvovali primární vakcinaci vakcínou Moderna 100 mikrogramů v sérii 2 dávek (n = 51, průměrný věk 54 ± 17 let), jednorázovou dávkou vakcíny Janssen (n = 53, průměrný věk 48 ± 14 let) nebo vakcínou Comirnaty 30 mikrogramů v sérii 2 dávek (n = 50, průměrný věk 50 ± 18 let) nejméně 12 týdnů před zařazením do studie a kteří neuvedli žádnou anamnézu infekce virem SARS-CoV-2, posilovací dávku vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů). Posilovací dávka vakcíny Comirnaty vyvolala 36, 12 a 20násobné zvýšení GMR neutralizačních titrů po primárních dávkách vakcín Janssen, Moderna a Comirnaty, v uvedeném pořadí.

Heterologní posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla rovněž hodnocena ve studii CoV-BOOST (EudraCT 2021 002175-19), multicentrické, randomizované, kontrolované studii fáze 2 u třetí posilovací dávky vakcíny proti onemocnění COVID-19, ve které bylo 107 dospělých účastníků (medián věku 71 let, interkvartilové rozmezí 54 až 77 let) randomizováno nejméně 70 dní po podání 2 dávek vakcíny AstraZeneca proti onemocnění COVID-19. Po primární sérii vakcíny AstraZeneca proti onemocnění COVID-19 se násobná změna GMR NT50 neutralizačních protilátek proti pseudoviru (divoký typ) zvýšila 21,6násobně při heterologní posilovací dávce vakcíny Comirnaty (n = 95).

Imunogenicita u účastníků starších 55 let – po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů)

V dílčí analýze podmnožiny ze studie 4 (podstudie E) obdrželo 305 účastníků starších 55 let, kteří dokončili řadu 3 dávek vakcíny Comirnaty, jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) 5 až 12 měsíců po obdržení 3. dávky. Údaje o imunogenicitě pro podskupinu viz tabulka 7.

Imunogenicita u účastníků ve věku 18 až ≤ 55 let – po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů)

V podstudii D [podmnožina ze studie 2 (3. fáze) a studie 4 (3. fáze)] obdrželo 325 účastníků ve věku 18 až ≤ 55 let, kteří dokončili řadu 3 dávek vakcíny Comirnaty, jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) 90 až 180 dnů po obdržení 3. dávky. Údaje o imunogenicitě pro podskupinu viz tabulka 7.

Tabulka 7. Souhrn údajů o imunogenicitě od účastníků studie C4591031, podstudie D (množina úplné rozšířené kohorty 2) a podstudie E (rozšířená kohorta – podmnožina imunogenicity), kteří obdrželi jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty 30 mikrogramů – účastníci bez průkazu infekce až do 1 měsíce po posilovací dávce – populace s hodnotitelnou imunogenicitou

GMT	Dávka / čas odběru krevních vzorků ^a	Podstudie D (věk 18 až ≤ 55 let) Comirnaty 30 mikrogramů		Podstudie E (věk > 55 let) Comirnaty 30 mikrogramů	
		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titr)	1/před očkováním	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 měsíc	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 –	1/před očkováním	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)

referenční kmen – NT50 (titr)	1/1 měsíc	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Četnost sérologické odpovědi 1 měsíc po 4. dávce		N^c	n^e (%) (95% CI^f)	N^c	n^e (%) (95% CI^f)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titr)	1/1 měsíc	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – referenční kmen – NT50 (titr)	1/1 měsíc	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = titr geometrického průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Medián doby od 3. dávky do 4. dávky vakcíny Comirnaty 30 mikrogramů je 4,0 měsíců pro podstudii D, kohortu 2 a 6,3 měsíců pro podstudii E, rozšířenou kohortu.

Poznámka: Plná rozšířená množina podstudie D = kohorta 2 bez ověřovací skupiny; podmnožina imunogenicity podstudie E = náhodný vzorek 230 účastníků v každé skupině vakcíny vybraných z rozšířené kohorty.

Poznámka: Účastníci, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy (odběr vzorků krve dříve než 1 měsíc po studijní vakcinaci) předcházející infekce SARS-CoV-2 (tj. negativní výsledek N-binding protilátky [sérum] na návštěvách při studijní vakcinaci a za 1 měsíc po vakcinaci, negativní výsledek NAAT [stěr z nosu] na návštěvě se studijní vakcinací a jakékoliv neplánované návštěvě před odběrem vzorku krve 1 měsíc po studijní vakcinaci) a kteří neměli onemocnění COVID-19 ve zdravotní anamnéze, byli zařazeni do analýzy.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení NT50 oproti výchozímu stavu (před studijní vakcinací). Pokud je hodnota naměřená ve výchozím stavu pod hodnotou LLOQ, je považována za sérologickou odpověď naměřená hodnota po očkování $\geq 4 \times$ LLOQ.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před očkováním, tak i v daném časovém bodě odběru vzorků
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Počet účastníků se sérologickou odpovědí na daný test v daném časovém bodě odběru vzorku.
- Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.

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).

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. postnatálních 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

Chlorid draselný

Dihydrogenfosforečnan draselný

Chlorid sodný

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Sacharosa

Voda pro injekci

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

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

2 roky při teplotě -90 °C až -60 °C.

Během 2 roků doby použitelnosti mohou být neotevřené injekční lahvičky uchovávány a transportovány při teplotě -25 °C až -15 °C po jednotlivou dobu až 2 týdny a mohou být vráceny do prostoru pro uchovávání při teplotě -90 °C až -60 °C.

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 195 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 3 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Rozmrazená injekční lahvička

1 měsíc při teplotě 2 °C až 8 °C během 2 roků doby použitelnosti.

Během doby použitelnosti trvající 1 měsíc při teplotě 2 °C až 8 °C lze přípravek transportovat až po dobu 48 hodin.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 2 hodiny při teplotě do 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po rozmrazení vakcína nesmí být znovu zmrazena.

Manipulace při teplotních výkyvech po jednorázovém vyjmutí z mrazničky

Údaje o stabilitě prokazují, že je neotevřená injekční lahvička stabilní až:

- 24 hodin, je-li uchovávána při teplotě od -3 °C do 2 °C,
- celkem 4 hodiny, je-li uchovávána při teplotě od 8 °C do 30 °C; to zahrnuje 2 hodiny při teplotě až do 30 °C, jak je uvedeno výše

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

Přenesení zmrazených injekčních lahviček uchovávaných při velmi nízké teplotě (< -60 °C)

- Zásobníky injekčních lahviček uzavřené víkem obsahující 195 injekčních lahviček, které byly vyjmuty z prostoru pro uchovávání při velmi nízké teplotě ve zmrazeném stavu (< -60 °C), smí být uchovávány maximálně 5 minut při teplotě až 25 °C.
- Zásobníky injekčních lahviček s otevřeným víkem nebo zásobníky injekčních lahviček obsahující méně než 195 injekčních lahviček, které byly vyjmuty z prostoru pro uchovávání při velmi nízké teplotě ve zmrazeném stavu (< -60 °C), smí být uchovávány maximálně 3 minuty při teplotě až 25 °C.
- Poté, co jsou zásobníky s injekčními lahvičkami vráceny do prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu po vystavení teplotě až 25 °C, musí zůstat ve zmrazeném stavu po dobu nejméně 2 hodiny, než je lze znovu vyjmout.

Přenesení zmrazených injekčních lahviček uchovávaných při teplotě -25 °C až -15 °C

- Zásobníky injekčních lahviček uzavřené víkem obsahující 195 injekčních lahviček, které byly vyjmuty z prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu (-25 °C až -15 °C), smí být uchovávány maximálně 3 minuty při teplotě až 25 °C.
- Zásobníky injekčních lahviček s otevřeným víkem nebo zásobníky injekčních lahviček obsahující méně než 195 injekčních lahviček, které byly vyjmuty z prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu (-25 °C až -15 °C), smí být uchovávány maximálně 1 minutu při teplotě až 25 °C.

Jakmile je injekční lahvička vyjmuta ze zásobníku na injekční lahvičky, má být rozmrazena pro použití.

Zředěný léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím, včetně doby transportu, byla prokázána po dobu 6 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 nevyvolá 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

0,45 ml koncentráту v čiré vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a fialovým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 6 dávek, viz bod 6.6.

Velikost balení: 195 injekčních lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

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

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **fialové plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi** (12 let a starší).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Injekční lahvička se uchovává zmrazená a před ředěním se musí rozmrazit. Zmrazené injekční lahvičky je třeba přenést do prostředí o teplotě 2 °C až 8 °C, aby se rozmrazily. Rozmrazení balení 195 injekčních lahviček může trvat 3 hodiny. Alternativně lze zmrazené injekční lahvičky rozmrazovat po dobu 30 minut při teplotě do 30 °C pro okamžité použití.
- Neotevřenou injekční lahvičku lze **uchovávat až 1 měsíc při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Během doby použitelnosti trvajících 1 měsíc při teplotě 2 °C až 8 °C lze přípravek transportovat až po dobu 48 hodin.
- Rozmrazenou injekční lahvičku nechejte dosáhnout pokojové teploty. Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 2 hodiny při teplotě do 30 °C. S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Ředění

- Před ředěním injekční lahvičku 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před naředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé neprůhledné amorfní částice.
- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce **1,8 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)** za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.
- Nasátím 1,8 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- Disperzi 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Naředěná vakcína se má jevit jako téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **Po naředění** uchovávejte vakcínu při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji během **6 hodin**, včetně doby transportu.
- Naředěnou disperzi nezmrazujte ani s ní netřepejte. Pokud je v chladu, nechte naředěnou disperzi před použitím dosáhnout pokojové teploty.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Po naředění obsahuje injekční lahvička 2,25 ml, ze kterých lze získat 6 dávek po 0,3 ml.
- Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
- Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty.

K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 6 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/1/20/1528/001

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 30 mikrogramů/dávku injekční disperze
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku s šedým víčkem. Před použitím neředěte.

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna vícedávková injekční lahvička (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,3 ml) obsahuje 30 mikrogramů tozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Tozinameran 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

Injekční disperze.

Vakcína je bílá až téměř bílá zmrazená disperze (pH: 6,9–7,9).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů/dávku injekční disperze je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u osob ve věku 12 let a starších.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Osoby ve věku 12 let a starší

Vakcína Comirnaty se podává intramuskulárně jako jedna dávka 0,3 ml osobám ve věku 12 let a starším bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.4 a 5.1).

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 12 let a starší

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Starší populace

U osob ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů/dávku injekční disperze se podává intramuskulárně (viz bod 6.6). Před použitím neředíte.

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.

Jednodávkové injekční lahvičky

Jednodávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty obsahují 1 dávku vakcíny 0,3 ml.

- Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny Comirnaty.
- Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

Vícedávkové injekční lahvičky

Vícedávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty obsahují 6 dávek po 0,3 ml vakcíny. K získání 6 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 šesté dávky z jedné injekční lahvičky. Bez ohledu na typ injekční stříkačky a jehly:

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkováni jedinci (včetně rodičů nebo 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.

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, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkovávané osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkovacího 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.

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 absolvování očkování.

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

Velké množství observačních dat od těhotných žen očkovaných vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Vakcínu Comirnaty lze v těhotenství podávat.

Kojení

Systémová expozice vakcíně Comirnaty je u kojící matky zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky na kojence/novorozence (skrze mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojících novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty lze během kojení podávat.

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

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 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 placeba, 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 odslepení 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 dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce ($> 90 \%$), únava a bolest hlavy ($> 70 \%$), myalgie a zimnice ($> 40 \%$), artralgie a pyrexie ($> 20 \%$).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu ≥ 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce ($> 80 \%$), únava ($> 60 \%$), bolest hlavy ($> 40 \%$), myalgie ($> 30 \%$), zimnice a artralgie ($> 20 \%$).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po následných posilovacích dávkách

Bezpečnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 12 let a starších je odvozena od údajů o bezpečnosti ze studií posilovací dávky vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 18 let a starších.

Podmnožina 325 dospělých ve věku 18 až ≤ 55 let, kteří dokončili očkování třemi dávkami vakcíny Comirnaty, obdržela posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty 90 až 180 dnů po podání 3. dávky. Účastníci, kteří obdrželi posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty, měli medián sledování do dne ukončení sběru dat 11. března 2022 nejméně 1,4 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími účinky u těchto účastníků byly bolest v místě injekce ($> 70 \%$), únava ($> 60 \%$), bolest hlavy ($> 40 \%$), myalgie a zimnice ($> 20 \%$) a artralgie ($> 10 \%$).

V podmnožině ze studie 4 (3. fáze) obdrželo 305 dospělých ve věku > 55 let, kteří dokončili očkování

třemi dávkami vakcíny Comirnaty, posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty 5 až 12 měsíců po podání 3. dávky. Účastníci, kteří obdrželi posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty, měli medián sledování do dne ukončení sběru dat 16. května 2022 nejméně 1,7 měsíce. Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty byl podobný profilu zjištěnému po posilovací dávce (třetí dávce) vakcíny Comirnaty. U účastníků ve věku vyšším než 55 let byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě injekce (> 50 %), únava (> 40 %), bolest hlavy (> 20 %), myalgie a zimnice (> 10 %).

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy (viz bod 5.1).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií a po uvedení na trh u osob ve věku 12 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 12 let a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ^h
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

a. U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek ($\leq 0,9$ %) vakcíny.

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. Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#) 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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 virem SARS-CoV-2 *			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 n^a = 18 198 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo n^a = 18 325 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	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	143	95,1

	1,706 (13 549)	1,710 (13 618)	(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 osoborocích 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 n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 osoborocích 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 osoborocích 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 imunogenicitu u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 100,0).

Ve Studii 2 byla provedena analýza neutralizačních títů 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 títů (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

noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Imunogenicitu u účastníků ve věku 18 let a starších – po posilovací dávce

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty byla ve studii 2 založena na hodnocení 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). V této studii byla posilovací dávka podána 5 až 8 měsíců (medián 7 měsíců) po druhé dávce. Ve studii 2 prokázaly analýzy NT50 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání s 1 měsícem po primární sérii u jedinců ve věku 18 až 55 let, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po posilovací vakcinaci, noninferioritu jak pro geometrický průměrný poměr (GMR), tak pro rozdíl v četnostech sérologické odpovědi. Sérologická odpověď u účastníka byla definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení NT50 oproti výchozímu stavu (před primární sérií). Tyto analýzy jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5. Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – srovnání GMT a četnosti sérologické odpovědi 1 měsíc po posilovací dávce a 1 měsíc po primární sérii – účastníci ve věku 18 až 55 let bez známek infekce do 1 měsíce po posilovací dávce* – populace s hodnotitelnou imunogenicitou po posilovací dávce[±]

	n	1 měsíc po posilovací dávce (95% CI)	1 měsíc po primární sérii (95% CI)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po primární sérii (97,5% CI)	Splnila cíl noninferiority (A/N)
Geometrický průměr 50% neutralizačního titru	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	A ^d
Četnost sérologické odpovědi (%) pro 50% neutralizační titr[†]	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)	A ⁱ

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrického průměru; GMT = titr geometrického průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2; A/N = ano/ne.

[†] NT50 SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí mikroneutralizačního testu viru SARS-CoV-2 mNeonGreen. 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 ředění séra, při kterém je neutralizováno 50 % viru.

* Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz (do 1 měsíce po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty) o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní a virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr]) a měli negativní NAAT (nosní výtěr) při jakékoli neplánované návštěvě do 1 měsíce po posilovací dávce.

[±] Všichni způsobilí účastníci, kteří dostali 2 dávky vakcíny Comirnaty podle původní randomizace, přičemž 2. dávku dostali v rámci předem definovaného časového období (během 19 až 42 dnů po 1. dávce), dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, měli alespoň 1 platný a určitelný výsledek imunogenicity po posilovací dávce z odběru krve v rámci příslušného časového období (během 28 až 42 dnů po posilovací dávce) a neměli žádné další důležité odchylky od protokolu podle rozhodnutí lékaře.

- n = Počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu v obou časových bodech odběru vzorků v rámci stanoveného časového období.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 97,5% CI byly vypočteny exponováním průměrných rozdílů logaritmů testu a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozdělení).
- Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro GMR > 0,67 a bodový odhad GMR činí $\geq 0,80$.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test při výchozím stavu, 1 měsíc po 2.

dávce a 1 měsíc po posilovací dávce v rámci stanoveného časového období. Tyto hodnoty jsou denominátory pro výpočty procent.

- f. Počet účastníků se sérologickou odpovědí na daný test v daném časovém bodě odběru dávky / vzorku. Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- g. Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (1 měsíc po posilovací dávce – 1 měsíc po 2. dávce).
- h. Upravený dvoustranný Waldův CI pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- i. Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro procentuální rozdíl > 10 %.

Relativní účinnost vakcíny u účastníků ve věku 16 let a starších – po posilovací dávce

Průběžná analýza účinnosti ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky provedené u přibližně 10 000 účastníků ve věku 16 let a starších, kteří byli zařazeni ze studie 2, hodnotila potvrzené případy onemocnění COVID-19 zjištěné nejméně 7 dní po vakcinaci posilovací dávkou až do dne ukončení sběru dat 5. října 2021, což představuje medián 2,5 měsíce následného sledování po posilovací dávce. Posilovací dávka byla podána 5 až 13 měsíců (medián 11 měsíců) po druhé dávce. Hodnocena byla účinnost vakcinace posilovací dávkou vakcíny Comirnaty po základním očkování ve srovnání se skupinou, jíž bylo v rámci posilovací dávky podáno placebo a jež dostala pouze základní očkování.

Informace o relativní účinnosti vakcíny u účastníků ve věku 16 let a starších bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2 uvádí tabulka 6. Relativní účinnost vakcíny u účastníků s důkazem předchozí infekce virem SARS-CoV-2 či bez takového důkazu byla 94,6 % (95% interval spolehlivosti 88,5 % až 97,9 %), podobně jako tomu bylo u účastníků bez důkazu předchozí infekce. Případy primárního onemocnění COVID-19, pozorované od 7 dní po podání posilovací dávky vakcíny, zahrnovaly 7 primárních případů ve skupině s vakcínou Comirnaty a 124 primárních případů ve skupině s placebem.

Tabulka 6. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny – účastníci ve věku 16 let a starší bez důkazu infekce – populace hodnotitelná pro účinnost

První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce u účastníků bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty n^a = 4 695 Případy n1^b Doba sledování^c (n2^d)	Placebo n^a = 4 671 Případy n1^b Doba sledování^c (n2^d)	Relativní účinnost vakcíny^e % (95% CI^f)
První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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 sérologické nebo virologické důkazy (7 nebo více dnů před podáním posilovací dávky vakcíny) předcházející infekce virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus SARS-CoV-2 nedetekován pomocí testů NAAT [výtěr nosu] při návštěvě 1) a měli negativní NAAT (výtěr nosu) při jakékoli neplánované návštěvě před 7 dny po posilovací dávce, byli zařazeni do analýzy.

- a. n = Počet účastníků ve specifikované skupině.
- b. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- c. Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osoborocích 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 posilovací dávce vakcíny do konce období sledování.
- d. n2 = Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- e. Relativní účinnost vakcíny ve skupině s posilovací dávkou vakcíny Comirnaty ve srovnání se skupinou s placebem (bez posilovací dávky).
- f. Dvoustranný interval spolehlivosti pro relativní účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy

a Pearsonovy metody upravené vzhledem k době sledování.

Imunogenicita posilovací dávky po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), je odvozena z údajů o imunogenicitě z nezávislé otevřené klinické studie fáze 1/2 National Institutes of Health (NIH) (NCT04889209) provedené ve Spojených státech. V této studii dostali dospělí (věkové rozmezí 19 až 80 let), kteří absolvovali primární vakcinaci vakcínou Moderna 100 mikrogramů v sérii 2 dávek (n = 51, průměrný věk 54 ± 17 let), jednorázovou dávkou vakcíny Janssen (n = 53, průměrný věk 48 ± 14 let) nebo vakcínou Comirnaty 30 mikrogramů v sérii 2 dávek (n = 50, průměrný věk 50 ± 18 let) nejméně 12 týdnů před zařazením do studie a kteří neuvedli žádnou anamnézu infekce virem SARS-CoV-2, posilovací dávku vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů). Posilovací dávka vakcíny Comirnaty vyvolala 36, 12 a 20násobné zvýšení GMR neutralizačních titrů po primárních dávkách vakcín Janssen, Moderna a Comirnaty, v uvedeném pořadí.

Heterologní posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla rovněž hodnocena ve studii CoV-BOOST (EudraCT 2021 002175-19), multicentrické, randomizované, kontrolované studii fáze 2 u třetí posilovací dávky vakcíny proti onemocnění COVID-19, ve které bylo 107 dospělých účastníků (medián věku 71 let, interkvartilové rozmezí 54 až 77 let) randomizováno nejméně 70 dní po podání 2 dávek vakcíny AstraZeneca proti onemocnění COVID-19. Po primární sérii vakcíny AstraZeneca proti onemocnění COVID-19 se násobná změna GMR NT50 neutralizačních protilátek proti pseudoviru (divoký typ) zvýšila 21,6násobně při heterologní posilovací dávce vakcíny Comirnaty (n = 95).

Imunogenicita u účastníků starších 55 let – po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů)

V dílčí analýze podmnožiny ze studie 4 (podstudie E) obdrželo 305 účastníků starších 55 let, kteří dokončili řadu 3 dávek vakcíny Comirnaty, jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) 5 až 12 měsíců po obdržení 3. dávky. Údaje o imunogenicitě pro podskupinu viz tabulka 7.

Imunogenicita u účastníků ve věku 18 až ≤ 55 let – po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů)

V podstudii D [podmnožina ze studie 2 (3. fáze) a studie 4 (3. fáze)] obdrželo 325 účastníků ve věku 18 až ≤ 55 let, kteří dokončili řadu 3 dávek vakcíny Comirnaty, jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) 90 až 180 dnů po obdržení 3. dávky. Údaje o imunogenicitě pro podskupinu viz tabulka 7.

Tabulka 7. Souhrn údajů o imunogenicitě od účastníků studie C4591031, podstudie D (množina úplné rozšířené kohorty 2) a podstudie E (rozšířená kohorta – podmnožina imunogenicity), kteří obdrželi jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty 30 mikrogramů – účastníci bez průkazu infekce až do 1 měsíce po posilovací dávce – populace s hodnotitelnou imunogenicitou

GMT	Dávka / čas odběru krevních vzorků ^a	Podstudie D (věk 18 až ≤ 55 let) Comirnaty 30 mikrogramů		Podstudie E (věk > 55 let) Comirnaty 30 mikrogramů	
		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titr)	1/před očkováním	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 měsíc	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 –	1/před očkováním	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)

referenční kmen – NT50 (titr)	1/1 měsíc	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Četnost sérologické odpovědi 1 měsíc po 4. dávce		N^c	n^e (%) (95% CI)	N^c	n^e (%) (95% CI)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titr)	1/1 měsíc	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – referenční kmen – NT50 (titr)	1/1 měsíc	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = titr geometrického průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Medián doby od 3. dávky do 4. dávky vakcíny Comirnaty 30 mikrogramů je 4,0 měsíců pro podstudii D, kohortu 2 a 6,3 měsíců pro podstudii E, rozšířenou kohortu.

Poznámka: Plná rozšířená množina podstudie D = kohorta 2 bez ověřovací skupiny; podmnožina imunogenicity podstudie E = náhodný vzorek 230 účastníků v každé skupině vakcíny vybraných z rozšířené kohorty.

Poznámka: Účastníci, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy (odběr vzorků krve dříve než 1 měsíc po studijní vakcinaci) předcházející infekce virem SARS-CoV-2 (tj. negativní výsledek N-binding protilátky [sérum] na návštěvách při studijní vakcinaci a za 1 měsíc po vakcinaci, negativní výsledek NAAT [stěr z nosu] na návštěvě se studijní vakcinací a jakékoliv neplánované návštěvě před odběrem vzorku krve 1 měsíc po studijní vakcinaci) a kteří neměli onemocnění COVID-19 ve zdravotní anamnéze, byli zařazeni do analýzy.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení NT50 oproti výchozímu stavu (před studijní vakcinací). Pokud je hodnota naměřená ve výchozím stavu pod hodnotou LLOQ, je považována za sérologickou odpověď naměřená hodnota po očkování $\geq 4 \times$ LLOQ.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před očkováním, tak i v daném časovém bodě odběru vzorků
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Počet účastníků se sérologickou odpovědí na daný test v daném časovém bodě odběru vzorku.
- Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.

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).

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. postnatálních 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.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

Zmrazená injekční lahvička

2 roky 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 buď při teplotě -90 °C až -60 °C nebo 2 °C až 8 °C.

Jednodávkové injekční lahvičky

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

Vícedávkové injekční lahvičky

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 vícedávkových injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 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 2 roků 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 mělo být již dříve aktualizováno tak, aby odpovídalo datu použitelnosti v chladu, a původní datum použitelnosti mělo být již dříve přeškrtnuto.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 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 během 10týdenní doby uchovávání při teplotě 2 °C a 8 °C.
- Údaje o stabilitě prokazují, 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.

Otevřená injekční lahvička

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 2 °C až 30 °C, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyvolá rizika 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 prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vakcína Comirnaty disperze se dodává v čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna vícedávková injekční lahvička (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Velikost balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček.

Velikost balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 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 před podáním

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

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **šedé plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty 30 mikrogramů/dávku injekční disperze** (12 let a starší).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
 - Jednodávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
 - Vícedávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže:
 - Jednodávkové injekční lahvičky
 - Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.
 - Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
 - Vícedávkové injekční lahvičky
 - Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.
 - Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
 - Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty.

K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, 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

Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/013

Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o vícedávkovou injekční lahvičku s oranžovým víčkem, 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 10 mikrogramů tozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Tozinameran 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 jedna dávka 0,2 ml dětem ve věku 5 až 11 let bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.4 a 5.1).

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 5 let a starší

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Vakcína Comirnaty 10 mikrogramů/dávku se má používat pouze u dětí ve věku od 5 do 11 let.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro kojence a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkování jedinci (včetně rodičů a pečovatelů) 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.

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, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkové osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkovacího 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.

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 absolvování očkování.

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

Velké množství observačních dat od těhotných žen očkovaných vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Vakcínu Comirnaty lze v těhotenství podávat.

Kojení

Systémová expozice vakcíně Comirnaty je u kojící matky zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky na kojeného novorozence/kojence (skrze mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty lze během kojení podávat.

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

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 3 109 dětem ve věku 5 až 11 let a celkem 1 538 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 20. května 2022 bylo v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování sledováno 2 206 dětí (1 481 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 10 mikrogramů, a 725 dětí, kterým bylo podáno placebo) po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce. Hodnocení bezpečnosti ve studii 3 probíhá.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 5 až 11 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let, kterým byly podány 2 dávky, byly bolest v místě injekce ($> 80\%$), únava ($> 50\%$), bolest hlavy ($> 30\%$), zarudnutí a otok v místě injekce ($\geq 20\%$), myalgie, zimnice a průjem ($> 10\%$).

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

V podskupině účastníků studie 3 dostalo celkem 2 408 dětí ve věku 5 až 11 let posilovací dávku vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů za nejméně 5 měsíců (rozmezí 5,3 až 19,4 měsíců) po dokončení základního očkování. Analýza podskupiny ve studii 3 fáze 2/3 je založena na údajích s datem ukončení sběru dat do 28. února 2023 (medián doby sledování 6,4 měsíce).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po základním očkování. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let po posilovací dávce byly bolest v místě injekce ($> 60\%$), únava ($> 30\%$), bolest hlavy ($> 20\%$), myalgie, zimnice a zarudnutí a otok v místě injekce ($> 10\%$).

Dospívající ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V analýze dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce ($> 90 \%$), únava a bolest hlavy ($> 70 \%$), myalgie a zimnice ($> 40 \%$), artralgie a pyrexie ($> 20 \%$).

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 účastníkům 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 odslepení 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.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu ≥ 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce ($> 80 \%$), únava ($> 60 \%$), bolest hlavy ($> 40 \%$), myalgie ($> 30 \%$), zimnice a artralgie ($> 20 \%$).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let,

kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19
V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

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	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ⁱ
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce ^h
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie ($< 2,8\%$) než po podání primárních dávek ($\leq 0,9\%$) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- 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 očkováných 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.
- i. Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#) 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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 virem SARS-CoV-2 *			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 n^a = 18 198 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo n^a = 18 325 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	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 virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus 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 osoborocích 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 n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	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	26	96,2

	0,239 (842)	0,237 (847)	(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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 osoborocích 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 osoborocích 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 imunogenicitu u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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

noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Účinnost a imunogenicita 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.

Úvodní 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 n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo N^a = 663 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Účinnost vakcíny % (95% CI)
Děti ve věku 5 až 11 let	3 0,322 (1 273)	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

- N = počet účastníků v dané skupině.
- n¹ = počet účastníků splňujících definici cílového ukazatele.
- Celková doba sledování v 1 000 osoborocích 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.
- n² = počet účastníků s rizikem pro daný cílový ukazatel.

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny předem specifikované analýzy účinnosti řízené hypotézou, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V analýze účinnosti ve studii 3, provedené u dětí ve věku 5 až 11 let bez průkazu prodělané infekce, se u 2 703 účastníků, kterým byla podána vakcína, vyskytlo 10 případů a u 1 348 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta delta, je 88,2 % (95% interval spolehlivosti 76,2; 94,7). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu došlo u 3 018 těch, kterým byla podána vakcína, k 12 případům a u 1 511 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti je 85,7 % (95% interval spolehlivosti 72,4; 93,2).

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 (děti – 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 titr 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 16 až 25 let N ^a = 253		
	Časový bod ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)	Splnila cíl imunologického přemostění ^e (A/N)
Geometrický průměrný 50% neutralizační titr^f (GMT^e)	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 přemostění ^k (A/N)
Četnost sérologické odpovědi (%) pro 50% neutralizační titr^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 titr; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NAAT = test amplifikace nukleových kyselin; NT50 = 50% neutralizační titr; 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 titrů 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 titrů (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.
- n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.
- Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
- Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- Imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi je deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl sérologické odpovědi větší než 10,0 %.

Imunogenita u dětí ve věku od 5 do 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce

Posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla ve studii 3 podána 401 náhodně vybraným účastníkům. Účinnost posilovací dávky ve věku 5 až 11 let je odvozena z údajů o imunogenicitě. Imunogenita byla hodnocena podle NT50 u referenčního kmene SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analýzy NT50 za 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání se stavem před posilovací dávkou prokázaly podstatné zvýšení GMT u jedinců ve věku od 5 do 11 let včetně, kteří neměli sérologický ani virologický průkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po 2. dávce a po posilovací dávce. Tato analýza je shrnuta v tabulce 7.

Tabulka 7. Souhrn geometrického průměru titrů – NT50 – účastníci bez průkazu infekce – fáze 2/3 – soubor imunogenicity – věk 5 až 11 let včetně – populace hodnotitelná na imunogenicitu

	Časový bod odběru ^a		1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po 2. dávce
	1 měsíc po posilovací dávce (n ^b = 67)	1 měsíc po 2. dávce (n ^b = 96)	
Test	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizační test - NT50 (titr)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = geometrický průměr poměrů; GMT = geometrický průměr titrů; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; virus SARS-CoV-2 = těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- n = počet účastníků s platnými a konečnými výsledky testu pro specifický test v časovém bodě podání dávky/odběru.
- GMT a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozložení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmů titrů (1 měsíc po posilovací dávce minus 1 měsíc po 2. dávce) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).

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).

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

2 roky 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 2 roků 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 8 °C až 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%), která zahrnuje až 6 hodin transportu. 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 v čiré vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml 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 před podáním

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

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **oranžové plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi** (děti ve věku 5 až 11 let).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfní částice.
- 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.
- Nasátím 1,3 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **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 dávek 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: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Jedna injekční lahvička (0,4 ml) obsahuje 10 dávek po 0,2 ml po naředění, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje 3 mikrogramy tozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Tozinameran 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 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u kojenců a dětí ve věku od 6 měsíců do 4 let.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Kojenci a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let, kteří nemají v anamnéze základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo předchozí infekci virem SARS-CoV-2

Vakcína Comirnaty 3 mikrogramy/dávku se podává intramuskulárně po naředění jako základní očkování 3 dávkami (0,2 ml každá dávka). Druhou dávku se doporučuje podat 3 týdny po první dávce a následně podat třetí dávku nejdříve 8 týdnů po druhé dávce (viz body 4.4 a 5.1).

Pokud dítě mezi jednotlivými dávkami základního očkování dosáhne věku 5 let, má sérii tohoto očkování dokončit se stejnou dávkou 3 mikrogramy.

Kojenci a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let, kteří mají v anamnéze základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo předchozí infekci virem SARS-CoV-2

Vakcína Comirnaty 3 mikrogramy/dávku se podává intramuskulárně po nařazení jako jedna dávka 0,2 ml kojencům a dětem ve věku od 6 měsíců do 4 let.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku od 6 měsíců do 4 let

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Zaměnitelnost

Základní očkování může tvořit buď vakcína Comirnaty, vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, nebo vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 (nebo jejich kombinace), nelze však překročit celkový počet dávek potřebný pro základní očkování. Základní očkování se má podat pouze jednou.

Nebylo stanoveno, zda lze zaměnit vakcínu Comirnaty za vakcíny proti onemocnění COVID-19 od jiných výrobců.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro děti ve věku od 5 do 11 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává intramuskulárně po nařazení (viz bod 6.6).

Po nařazení 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.

U kojenců ve věku od 6 do méně než 12 měsíců je doporučeným místem vpichu anterolaterální strana stehna. U jedinců od 1 roku věku je doporučeným místem vpichu anterolaterální strana stehna nebo deltový sval.

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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

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.

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, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkové osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkujícího 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.

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 absolvování očkování.

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

Vakcína Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro jedince starší 5 let věku.

Podrobnosti o použití u jedinců starších 5 let věku jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku k dalším lékovým formám.

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

Děti ve věku 6 až 23 měsíců – po 3 dávkách

V analýze studie 3 (fáze 2/3) bylo 2 176 dětí (1 458 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 3 mikrogramy a 718 dětí, kterým bylo podáno placebo) ve věku od 6 do 23 měsíců. Na základě údajů ze zaslepeného placebem kontrolovaného období sledování až do data ukončení sběru dat 28. února 2023 bylo 720 dětí ve věku 6 až 23 měsíců, které obdržely 3 dávky základního očkování (483, kterým byla podána vakcína Comirnaty 3 mikrogramy a 237, kterým bylo podáno placebo), sledováno po dobu s mediánem 1,7 měsíce po třetí dávce.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku od 6 do 23 měsíců, kterým byla podána jakákoli dávka základního očkování, byly podrážděnost (> 60 %), ospalost (> 40 %), snížená chuť k jídlu (> 30 %), citlivost v místě injekce (> 20 %), zarudnutí a otok v místě injekce (> 10 %).

Děti ve věku od 2 do 4 let – po 3 dávkách

V analýze studie 3 (fáze 2/3) bylo 3 541 dětí (2 368 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 3 mikrogramy a 1 173 dětí, kterým bylo podáno placebo) ve věku od 2 do 4 let. Na základě údajů ze zaslepeného placebem kontrolovaného období sledování až do data ukončení sběru dat 28. února 2023 bylo 1 268 dětí ve věku 2 až 4 roky, které obdržely 3 dávky základního očkování (863, kterým byla podána vakcína Comirnaty 3 mikrogramy a 405, kterým bylo podáno placebo) sledováno po dobu s mediánem 2,2 měsíce po třetí dávce.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku od 2 do 4 let, kterým byla podána jakákoli dávka základního očkování, byly bolest v místě injekce a únava (> 40 %), zarudnutí v místě injekce a horečka (> 10 %).

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 3 109 dětem ve věku 5 až 11 let a celkem 1 538 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 20. května 2022 bylo v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování sledováno 2 206 dětí (1 481 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 10 mikrogramů, a 725 dětí, kterým bylo podáno placebo) po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce. Hodnocení bezpečnosti ve studii 3 probíhá.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 5 až 11 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let, kterým byly podány 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 30 %), zarudnutí a otok v místě injekce (≥ 20 %), myalgie, zimnice a průjem (> 10 %).

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

V podskupině účastníků studie 3 dostalo celkem 2 408 dětí ve věku 5 až 11 let posilovací dávku vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů za nejméně 5 měsíců (rozmezí 5,3 až 19,4 měsíců) po dokončení základního očkování. Analýza podskupiny ve studii 3 fáze 2/3 je založena na údajích s datem ukončení sběru dat do 28. února 2023 (medián doby sledování 6,4 měsíce).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po základním očkování. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let po posilovací dávce byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 30 %), bolest hlavy (> 20 %), myalgie, zimnice a zarudnutí a otok v místě injekce (> 10 %).

Dospívající ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V analýze dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 90 %), únava a bolest hlavy (> 70 %), myalgie a zimnice (> 40 %), artralgie a pyrexie (> 20 %).

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 odslepení 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.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu ≥ 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce ($> 80\%$), únava ($> 60\%$), bolest hlavy ($> 40\%$), myalgie ($> 30\%$), zimnice a artralgie ($> 20\%$).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií a po uvedení na trh u osob ve věku 6 měsíců 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 6 měsíců a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka ⁱ , pruritus, urtikarie, angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu ^j
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Podrážděnost ^k
	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy; ospalost ^k
	Méně časté	Závrať ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza n. <i>facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ^l
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; citlivost v místě injekce ^k ; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce ^h
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek (\leq 0,9 %) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkována.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkovaných osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Zarudnutí v místě injekce se vyskytovalo s vyšší frekvencí (velmi častou) u 5 účastníků ve věku 6 měsíců až 11 let.
- Kategorie frekvence pro vyrážku byla častá u účastníků ve věku 6 až 23 měsíců.
- Kategorie frekvence pro sníženou chuť k jídlu byla velmi častá u účastníků ve věku 6 až 23 měsíců.
- Podrážděnost, citlivost v místě injekce a ospalost se vztahují k účastníkům ve věku 6 až 23 měsíců.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#) 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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 virem 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 osoborocích 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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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^c)
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. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.

b. n2 = 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 osoborocích 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 osoborocích 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 imunogenicita u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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 noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Účinnost a imunogenicita 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.

Úvodní 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 (1 273)	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

- N = počet účastníků v dané skupině.
- n¹ = počet účastníků splňujících definici cílového ukazatele.
- Celková doba sledování v 1 000 osoborocích 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.
- n² = počet účastníků s rizikem pro daný cílový ukazatel.

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny předem specifikované analýzy účinnosti řízené hypotézou, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V analýze účinnosti ve studii 3, provedené u dětí ve věku 5 až 11 let bez průkazu prodělané infekce, se u 2 703 účastníků, kterým byla podána vakcína, vyskytlo 10 případů a u 1 348 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta delta, je 88,2 % (95% interval spolehlivosti 76,2; 94,7). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu došlo u 3 018 těch, kterým byla podána vakcína, k 12 případům a u 1 511 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti je 85,7 % (95% interval spolehlivosti 72,4; 93,2).

Ve studii 3 prokázala analýza 50% neutralizačních titerů 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 16 až 25 let N ^a = 253		
	Časový bod ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)	Splnila cíl imunologického přemostění ^c (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 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.
 - n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.
 - Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
 - Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
 - Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
 - Imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi je deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl sérologické odpovědi větší než 10,0 %.

Imunogenicitu u dětí ve věku od 5 do 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce

Posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla ve studii 3 podána 401 náhodně vybraným účastníkům. Účinnost posilovací dávky ve věku 5 až 11 let je odvozena z údajů o imunogenicitě. Imunogenicitu byla hodnocena podle NT50 u referenčního kmene SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analýzy NT50 za 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání se stavem před posilovací dávkou prokázaly podstatné zvýšení GMT u jedinců ve věku od 5 do 11 let včetně, kteří neměli sérologický ani virologický průkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po 2. dávce a po posilovací dávce. Tato analýza je shrnuta v tabulce 7.

Tabulka 7. Souhrn geometrického průměru titrů – NT50 – účastníci bez průkazu infekce – fáze 2/3 – soubor imunogenicity – věk 5 až 11 let včetně – populace hodnotitelná na imunogenicitu

Test	Časový bod odběru ^a		
	1 měsíc po posilovací dávce ($n^b = 67$) GMT ^c (95% CI ^c)	1 měsíc po 2. dávce ($n^b = 96$) GMT ^c (95% CI ^c)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po 2. dávce GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizační test - NT50 (titr)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = geometrický průměr poměrů; GMT = geometrický průměr titrů; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; virus SARS-CoV-2 = těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- n = počet účastníků s platnými a konečnými výsledky testu pro specifický test v časovém bodě podání dávky/odběru.
- GMT a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozložení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmu titrů (1 měsíc po posilovací dávce minus 1 měsíc po 2. dávce) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).

Účinnost a imunogenicitu základního očkování 3 dávkami u dětí ve věku od 6 měsíců do 4 let

Analýza účinnosti ve studii 3 byla provedena v rámci kombinované populace účastníků ve věku od 6 měsíců do 4 let na základě potvrzených případů mezi 873 účastníky ve skupině očkované mRNA vakcínou proti onemocnění COVID-19 a 381 účastníky ve skupině, která obdržela placebo (poměr randomizace 2 : 1), kteří během zaslepeného období sledování, když byla převládající variantou SARS-CoV-2 v populaci varianta Omikron (BA.2), obdrželi všechny 3 dávky hodnocené intervence (datum konce sběru dat 17. června 2022).

Výsledky účinnosti vakcíny po 3. dávce u účastníků ve věku od 6 měsíců do 4 let jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 3. dávce –

zaslepené období sledování – účastníci bez průkazu infekce před 7 dny po 3. dávce – fáze 2/3 – účastníci ve věku od 6 měsíců do 4 let – populace hodnotitelná pro účinnost (3 dávky)

První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 3. dávce u účastníků bez průkazu prodělané infekce SARS-CoV-2*			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 3 µg/dávku N^a = 873 Případy n¹^b Doba sledování^c (n²^d)	Placebo N^a = 381 Případy n¹^b Doba sledování^c (n²^d)	Účinnost vakcíny % (95% CI)^e
6 měsíců až 4 roky ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 až 4 roky	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 měsíců až 23 měsíců	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Zkratky: NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2; VE = účinnost vakcíny.

* Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz (dříve než 7 dnů po obdržení 3. dávky) prodělané infekce SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní při návštěvách v rámci studie při 1. dávce, 1 měsíc po 2. dávce (je-li to relevantní) a při 3. dávce (je-li to relevantní), virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr] při návštěvách v rámci studie při 1. dávce, 2. dávce a 3. dávce a měli negativní výsledek NAAT [nosní výtěr] při jakékoli neplánované návštěvě do 7 dnů po obdržení 3. dávky) a neměli v anamnéze žádné onemocnění COVID-19.

- N = Počet účastníků ve specifikované skupině.
- n¹ = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osoborocích 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 3. dávce do konce období sledování.
- Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- Dvoustranný 95% interval spolehlivosti (CI) pro účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené podle doby sledování.

Účinnost vakcíny u účastníků s prodělanou infekcí SARS-CoV-2 nebo bez ní byla podobná jako u účastníků bez prodělané infekce SARS-CoV-2.

Kritéria závažného onemocnění COVID-19 (jak je popsáno v protokolu podle definice FDA a upraveno pro děti) byla splněna u 12 případů (8 z nich dostalo vakcínu mRNA proti onemocnění COVID-19 a 4 placebo) mezi účastníky ve věku od 6 měsíců do 4 let. Mezi účastníky ve věku 6 měsíců až 23 měsíců věku byla splněna kritéria závažného onemocnění COVID-19 u 3 případů (2 z nich dostali vakcínu mRNA proti onemocnění COVID-19 a 1 placebo).

Byly provedeny analýzy imunogenicity u 82 účastníků studie 3 v podskupině s imunologickým přemostěním ve věku od 6 do 23 měsíců a u 143 účastníků studie 3 ve věku od 2 do 4 let bez průkazu infekce až do 1 měsíce po podání 3. dávky (datum konce sběru dat 29 dubna 2022).

Byly porovnány 50% neutralizační titry protilátek (NT50) proti SARS-CoV-2 mezi účastníky v podskupině s imunogenicitou fáze 2/3 ve věku od 6 do 23 měsíců a ve věku od 2 do 4 let ze studie 3 1 měsíc po absolvování 3dávkového základního očkovacího schématu a účastníky v náhodně vybrané podskupině ze studie 2 fáze 2/3 ve věku 16 až 25 let 1 měsíc po absolvování 2dávkového základního očkovacího schématu. Tyto neutralizační titry byly stanoveny pomocí mikroneutralizačního testu u referenčního kmene (USA_WA1/2020).

Primární analýzy imunologického přemostění porovnávaly geometrické průměry titrů (s využitím geometrického průměru poměrů [GMR]) a četnost sérologické odpovědi (definované jako dosažení ≥ 4 násobného nárůstu SARS-CoV-2 NT50 oproti výchozí hodnotě před podáním 1. dávky)

u populace hodnotitelné na imunogenicitu bez průkazu prodělané infekce SARS-CoV-2 až do 1 měsíce po podání 3. dávky v případě účastníků ve věku od 6 do 23 měsíců a ve věku od 2 do 4 let a až do 1 měsíce po podání 2. dávky v případě účastníků ve věku 16 až 25 let. U obou věkových skupin byla splněna předem stanovená kritéria imunologického přemostění jak pro poměr geometrického průměru (GMR), tak pro rozdíl sérologických odpovědí (tabulka 9).

Tabulka 9. GMT SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíly v procentuálních počtech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po absolvování očkovacího schématu – podskupina s imunologickým přemostěním – účastníci ve věku od 6 měsíců do 4 let věku (studie 3) 1 měsíc po podání 3. dávky a účastníci ve věku od 16 do 25 let (studie 2) 1 měsíc po podání 2. dávky – bez průkazu infekce SARS-CoV-2 – populace s hodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2 (NT50) – GMT 1 měsíc po očkovacím schématu							
Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr) ^e							
Věk	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 měsíc po 3. dávce)	Věk	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 měsíc po 2. dávce)	Věk	GMR ^{c,d} (95% CI)
2 až 4 roky	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 až 25 let	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 až 4 roky / 16 až 25 let	1,30 (1,13; 1,50)
6 měsíců až 23 měsíců	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 až 25 let	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 měsíců až 23 měsíců / 16 až 25 let	1,19 (1,00; 1,42)
Rozdíl v procentuálních počtech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkovacím schématu							
Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr) ^e							
Věk	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 měsíc po 3. dávce)	Věk	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 měsíc po 2. dávce)	Věk	Rozdíl v četnostech sérologické odpovědi v % ^h (95% CI ^j)
2 až 4 roky	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 až 25 let	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 až 4 roky / 16 až 25 let	1,2 (1,5; 4,2)
6 měsíců až 23 měsíců	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 až 25 let	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 měsíců až 23 měsíců / 16 až 25 let	1,2 (3,4; 4,2)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrického průměru; GMT = titr geometrického průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz [(odběr krve do 1 měsíce po podání 2. dávky (studie 2) nebo 1 měsíc po podání 3. dávky (studie 3)] prodělané infekce virem SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní při podání 1. dávky, 3. dávky (studie 3) a 1 měsíc po podání 2. dávky (studie 2) nebo 1 měsíc po podání 3. dávky (studie 3) a virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr] při návštěvách s podáním 1. dávky, 2. dávky a 3. dávky (studie 3) a měli negativní NAAT (nosní výtěr) při kterékoli neplánované návštěvě do 1 měsíce po odběru krve po 2. dávce (studie 2) nebo 1 měsíc po odběru krve po 3. dávce (studie 3)] a neměli v anamnéze žádné onemocnění COVID-19.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení \geq 4násobného 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 testů pro daný test v daném časovém bodě dávky / odběru vzorků pro GMT a počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testů pro daný test jak ve výchozím stavu, tak v daném časovém bodě dávky / odběru vzorků pro četnost sérologické odpovědi.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů

- a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- c. GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmu titrů (mladší věková skupina minus věk 16–25 let) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).
 - d. Pro každou mladší věkovou skupinu (2–4 roky, 6–23 měsíců) je imunologické přemostění podle GMT deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR větší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
 - e. 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.
 - f. n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.
 - g. Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
 - h. Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
 - i. Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
 - j. Pro každou mladší věkovou skupinu (2 až 4 roky, 6 až 23 měsíců) je imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi deklarováno, pokud je dolní hranice dvoustranného 95% CI pro rozdíl v podílech větší než -10,0 % za předpokladu, že byla splněna kritéria imunologického přemostění na základě GMR.

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).

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

2 roky 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 2 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 2 roků 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 8 °C až 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%), která zahrnuje až 6 hodin transportu. 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

0,4 ml koncentrátu pro disperzi v čiré vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a hnědočerveným odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 dávek, viz bod 6.6.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

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

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **hnědočervené plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi** (kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 2 hodiny. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepte.

- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.
- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce **2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)** za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.
- Nasátím 2,2 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **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 dávek 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 kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky. 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/1/20/1528/010

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o vícedávkovou injekční lahvičku s šedým víčkem. Před použitím neřed'te.

Jedna injekční lahvička (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,3 ml) obsahuje 15 mikrogramů tozinameranu a 15 mikrogramů riltozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Tozinameran 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 (Original). Riltozinameran 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 (Omicron BA.1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční disperze.

Vakcína je bílá až téměř bílá zmrazená disperze (pH: 6,9–7,9).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u osob ve věku 12 let a starších, kteří již absolvovali alespoň základní očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.2 a 5.1).

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Osoby ve věku 12 let a starší

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 se podává intramuskulárně jako jedna dávka 0,3 ml osobám ve věku 12 let a starším, které již dříve podstoupily alespoň základní očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.4 a 5.1).

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 12 let a starší

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

K dispozici jsou pediatriké lékové formy pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u dětí ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Starší populace

U osob ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze se podává intramuskulárně (viz bod 6.6). Před použitím neředíte.

Injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 obsahují 6 dávek po 0,3 ml vakcíny. K získání 6 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 šesté dávky z jedné injekční lahvičky. Bez ohledu na typ injekční stříkačky a jehly:

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkování jedinci (včetně rodičů nebo 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.

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. závrat', palpitace, zvýšení srdeční frekvence, změny krevního tlaku, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkované osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkujícího 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 Original/Omicron BA.1 může být u imunokompromitovaných osob nižší.

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 Original/Omicron BA.1 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po absolvování očkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 během těhotenství nejsou k dispozici.

Nicméně velké množství observačních dat od těhotných žen očkovaných původně schválenou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Protože rozdíly mezi přípravky jsou omezeny na sekvenci spike proteinu a neexistují klinicky významné rozdíly v reaktogenicitě, vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.1 lze v těhotenství podávat.

Kojení

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 během kojení nejsou k dispozici.

Systémová expozice vakcíně je u kojící matky nicméně zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky na kojence/novorozence (skrze mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování původně schválenou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.1 lze během kojení podávat.

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 Original/Omicron BA.1 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

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Účastníci ve věku > 55 let – po posilovací dávce vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 (čtvrtá dávka)

V podmnožině ze studie 4 (3. fáze) obdrželo 305 dospělých ve věku > 55 let, kteří dokončili očkování třemi dávkami vakcíny Comirnaty, posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů) 4,7 až 11,5 měsíců po podání 3. dávky. Účastníci, kteří obdrželi posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 měli medián sledování nejméně 1,7 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 byl podobný profilu zjištěnému po posilovací dávce (třetí dávce) vakcíny Comirnaty. U

účastníků ve věku vyšším než 55 let byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě injekce (> 50 %), únava (> 40 %), bolest hlavy (> 30 %), myalgie (> 20 %), zimnice a artralgie (>10 %). U vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky.

Účastníci ve věku 18 až ≤ 55 let – po posilovací dávce monovalentní vakcíny Omicron BA.1 (čtvrtá dávka)

Bezpečnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 u jednotlivců ve věku 18 až ≤ 55 let je extrapolována z bezpečnostních údajů z podmnožiny 315 dospělých ve věku 18 až ≤ 55 let, kteří obdrželi 30 mikrogramů posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Omicron BA.1 (monovalentní) po absolvování 3 dávek vakcíny Comirnaty. Nejčastějšími nežádoucími účinky u těchto účastníků ve věku 18 až ≤ 55 let byla bolest v místě injekce (> 70 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie (> 30 %), zimnice (> 30 %) a artralgie (>20 %).

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů

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 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 odslepení 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 dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 90 %), únava a bolest hlavy (> 70 %), myalgie a zimnice (> 40 %), artralgie a pyrexie (> 20 %).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací podána dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu ≥ 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava

(> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie (> 30 %), zimnice a artralgie (> 20 %).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy (viz bod 5.1).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.1 a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 12 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 a Comirnaty Original/Omicron BA.1 z klinických studií a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 12 let a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrat ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ^h
	Velmi časté	Bolest v místě injekce; únava; zimnice;

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^e

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek (\leq 0,9 %) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkována.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkovaných osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#) a uvedli přítom 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1

Relativní imunogenita vakcíny u účastníků ve věku > 55 let – po posilovací dávce vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 (čtvrtá dávka)

V dílčí analýze množiny ze studie 4 (podstudie E) obdrželo 610 dospělých starších 55 let, kteří dokončili řadu 3 dávek vakcíny Comirnaty, následující dávku jako posilovací dávku (čtvrtou dávku): vakcína Comirnaty (30 mikrogramů) nebo vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů). GMR a míry odpovědi v séru byly hodnoceny 1 měsíc po posilovací vakcinaci vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů) až do data ukončení 16. května 2022, což představuje medián nejméně 1,7 měsíce sledování po posilovací dávce. Posilovací dávka vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů) byla podána v intervalu 4,7 až 11,5 měsíce (medián 6,3 měsíce) po třetí dávce.

Primárním cílem analýzy bylo vyhodnotit superioritu vzhledem k úrovni neutralizačního titru a non-inferioritu ohledně míry odpovědi v séru imunitní odpovědi proti viru Omikron indukované dávkou vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů) v porovnání s odpovědí vyvolanou dávkou vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) podanou jako čtvrtá dávka u účastníků starších 55 let, kteří již byli vakcínou Comirnaty očkovaní.

Superiorita vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů) vůči vakcíně Comirnaty (30 mikrogramů) byla splněna, protože dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR byla > 1 (tabulka 2).

Sérová odpověď je definována jako dosažení ≥ 4 násobný nárůst vůči výchozímu stavu (před studijním očkovaním). Pokud je výchozí měření nižší než LLOQ, měření po vakcinaci $\geq 4 \times$ LLOQ se považuje za sérovou odpověď.

Rozdíl v procentech účastníků, kteří dosáhli sérové odpovědi na variantu Omikron, mezi skupinou Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6 %) a skupinou Comirnaty (57 %) byl 14,6 % (2stranný 95% CI: 4,0 %, 24,9 %). Tak byla splněna podmínka non-inferiority.

Tabulka 2. Podstudie E – poměry geometrických průměrů porovnání mezi skupinami vakcín – účastníci bez prokázané infekce až do 1 měsíce po 4. dávce – rozšířená kohorta – podmnožina imunogenicity – účastníci starší 55 let – populace s vyhodnotitelnou imunogenitou

Analýza	Skupina s vakcínou (podle randomizace)	Časový bod odběru vzorků^a	n^b	GMT (95% CI)^c	GMR (95% CI)^d
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – Omikron BA.1 - NT50 (titr)	Comirnaty (30 mikrogramů)	1 měsíc	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů)	1 měsíc	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)

Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – referenční kmen – NT50 (titr)	Comirnaty (30 mikrogramů)	1 měsíc	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)	
	Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů)	1 měsíc	186	5 933,2 (5 188,2; 6 785,2)	0,99 (0,82; 1,20)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrického průměru; GMT = titr geometrického průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Podmnožina imunogenicity = náhodný vzorek 230 účastníků v každé skupině vakcíny vybraných z rozšířené kohorty.

Poznámka: Účastníci, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy (odběr vzorků krve dříve než 1 měsíc po studijní vakcinaci) předcházející infekce virem SARS-CoV-2 (tj. negativní výsledek N-binding protilátky [sérum] na návštěvách při studijní vakcinaci a za 1 měsíc po vakcinaci, negativní výsledek NAAT [stěr z nosu] na návštěvě se studijní vakcinací a jakékoliv neplánované návštěvě před odběrem vzorku krve 1 měsíc po studijní vakcinaci) a kteří neměli onemocnění COVID-19 ve zdravotní anamnéze, byli zařazeni do analýzy.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test při výchozím stavu, v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmů titrů (skupina vakcíny v příslušném řádku Comirnaty [30 mikrogramů]) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů

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) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, chronické plicní onemocnění, diabetes mellitus, hypertenze), nebyly zjištěny žádné významné klinické rozdíly v celkové účinnosti vakcíny.

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 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 virem 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 virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus 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 osoborocích 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 4.

Tabulka 4. 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 n ¹ ^b Doba sledování ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Případy n ¹ ^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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 5), 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 5. 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. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
b. n2 = 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 osoborocích 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 osoborocích 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 imunogenicitu u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby

následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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 noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Imunogenicitu u účastníků ve věku 18 let a starších – po posilovací dávce

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty byla ve studii 2 založena na hodnocení 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). V této studii byla posilovací dávka podána 5 až 8 měsíců (medián 7 měsíců) po druhé dávce. Ve studii 2 prokázaly analýzy NT50 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání s 1 měsícem po primární sérii u jedinců ve věku 18 až 55 let, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po posilovací vakcinaci, noninferioritu jak pro geometrický průměrný poměr (GMR), tak pro rozdíl v četnostech sérologické odpovědi. Sérologická odpověď u účastníka byla definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení NT50 oproti výchozímu stavu (před primární sérií). Tyto analýzy jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6. Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – srovnání GMT a četnosti sérologické odpovědi 1 měsíc po posilovací dávce a 1 měsíc po primární sérii – účastníci ve věku 18 až 55 let bez známek infekce do 1 měsíce po posilovací dávce* – populace s hodnotitelnou imunogenicitou po posilovací dávce[‡]

	n	1 měsíc po posilovací dávce (95% CI)	1 měsíc po primární sérii (95% CI)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po primární sérii (97,5% CI)	Splnila cíl noninferiority (A/N)
Geometrický průměr 50% neutralizačního titru	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	A ^d
Četnost sérologické odpovědi (%) pro	200 ^e	199 ^f 99,5 %	190 ^f 95,0 %	4,5 % ^g (1,0 %; 7,9 % ^h)	A ⁱ

50% neutralizační titer[†]		(97,2 %; 100,0 %)	(91,0 %; 97,6 %)		
--	--	-------------------	------------------	--	--

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrického průměru; GMT = titer geometrického průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; NT50 = 50% neutralizační titer; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2; A/N = ano/ne.

† NT50 SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí mikroneutralizačního testu viru SARS-CoV-2 mNeonGreen. 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 ředění séra, při kterém je neutralizováno 50 % viru.

* Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz (do 1 měsíce po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty) o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní a virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr]) a měli negativní NAAT (nosní výtěr) při jakékoli neplánované návštěvě do 1 měsíce po posilovací dávce.

± Všichni způsobilí účastníci, kteří dostali 2 dávky vakcíny Comirnaty podle původní randomizace, přičemž 2. dávku dostali v rámci předem definovaného časového období (během 19 až 42 dnů po 1. dávce), dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, měli alespoň 1 platný a určitelný výsledek imunogenicity po posilovací dávce z odběru krve v rámci příslušného časového období (během 28 až 42 dnů po posilovací dávce) a neměli žádné další důležité odchylky od protokolu podle rozhodnutí lékaře.

a. n = Počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu v obou časových bodech odběru vzorků v rámci stanoveného časového období.

b. GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titerů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.

c. GMR a 2stranné 97,5% CI byly vypočteny exponováním průměrných rozdílů logaritmů testu a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozdělení).

d. Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro GMR > 0,67 a bodový odhad GMR činí $\geq 0,80$.

e. n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test při výchozím stavu, 1 měsíc po 2. dávce a 1 měsíc po posilovací dávce v rámci stanoveného časového období. Tyto hodnoty jsou denominátory pro výpočty procent.

f. Počet účastníků se sérologickou odpovědí na daný test v daném časovém bodě odběru dávky / vzorku. Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.

g. Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (1 měsíc po posilovací dávce – 1 měsíc po 2. dávce).

h. Upravený dvoustranný Waldův CI pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.

i. Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro procentuální rozdíl > 10 %.

Relativní účinnost vakcíny u účastníků ve věku 16 let a starších – po posilovací dávce

Průběžná analýza účinnosti ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky provedené u přibližně 10 000 účastníků ve věku 16 let a starších, kteří byli zařazeni ze studie 2, hodnotila potvrzené případy onemocnění COVID-19 zjištěné nejméně 7 dní po vakcinaci posilovací dávkou až do dne ukončení sběru dat 5. října 2021, což představuje medián 2,5 měsíce následného sledování po posilovací dávce. Posilovací dávka byla podána 5 až 13 měsíců (medián 11 měsíců) po druhé dávce. Hodnocena byla účinnost vakcinace posilovací dávkou vakcíny Comirnaty po základním očkování ve srovnání se skupinou, jíž bylo v rámci posilovací dávky podáno placebo a jež dostala pouze základní očkování.

Informace o relativní účinnosti vakcíny u účastníků ve věku 16 let a starších bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2 uvádí tabulka 7. Relativní účinnost vakcíny u účastníků s důkazem předchozí infekce virem SARS-CoV-2 či bez takového důkazu byla 94,6 % (95% interval spolehlivosti 88,5 % až 97,9 %), podobně jako tomu bylo u účastníků bez důkazu předchozí infekce. Případy primárního onemocnění COVID-19, pozorované od 7 dní po podání posilovací dávky vakcíny, zahrnovaly 7 primárních případů ve skupině s vakcínou Comirnaty a 124 primárních případů ve skupině s placebem.

Tabulka 7. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny – účastníci ve věku 16 let a starší bez důkazu infekce – populace hodnotitelná pro účinnost

První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce u účastníků bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty n ^a = 4 695 Případy n1 ^b Doba sledování ^c (n2 ^d)	Placebo n ^a = 4 671 Případy n1 ^b Doba sledování ^c (n2 ^d)	Relativní účinnost vakcíny ^e % (95% CI ^f)
První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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 sérologické nebo virologické důkazy (7 nebo více dnů před podáním posilovací dávky vakcíny) předcházející infekce virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus SARS-CoV-2 nedetekován pomocí testů NAAT [výtěr nosu] při návštěvě 1) a měli negativní NAAT (výtěr nosu) při jakékoli neplánované návštěvě před 7 dny po posilovací 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 osoborocích 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 posilovací dávce vakcíny do konce období sledování.
- n2 = Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- Relativní účinnost vakcíny ve skupině s posilovací dávkou vakcíny Comirnaty ve srovnání se skupinou s placebem (bez posilovací dávky).
- Dvoustranný interval spolehlivosti pro relativní účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené vzhledem k době sledování.

Imunogenicitá posilovací dávky po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), je odvozena z údajů o imunogenicitě z nezávislé otevřené klinické studie fáze 1/2 National Institutes of Health (NIH) (NCT04889209) provedené ve Spojených státech. V této studii dostali dospělí (věkové rozmezí 19 až 80 let), kteří absolvovali primární vakcinaci vakcínou Moderna 100 mikrogramů v sérii 2 dávek (n = 51, průměrný věk 54 ± 17 let), jednorázovou dávkou vakcíny Janssen (n = 53, průměrný věk 48 ± 14 let) nebo vakcínou Comirnaty 30 mikrogramů v sérii 2 dávek (n = 50, průměrný věk 50 ± 18 let) nejméně 12 týdnů před zařazením do studie a kteří neuvedli žádnou anamnézu infekce virem SARS-CoV-2, posilovací dávku vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů). Posilovací dávka vakcíny Comirnaty vyvolala 36, 12 a 20násobné zvýšení GMR neutralizačních titrů po primárních dávkách vakcín Janssen, Moderna a Comirnaty, v uvedeném pořadí.

Heterologní posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla rovněž hodnocena ve studii CoV-BOOST (EudraCT 2021 002175-19), multicentrické, randomizované, kontrolované studii fáze 2 u třetí posilovací dávky vakcíny proti onemocnění COVID-19, ve které bylo 107 dospělých účastníků (medián věku 71 let, interkvartilové rozmezí 54 až 77 let) randomizováno nejméně 70 dní po podání 2 dávek vakcíny AstraZeneca proti onemocnění COVID-19. Po primární sérii vakcíny AstraZeneca proti onemocnění COVID-19 se násobná změna GMR NT50 neutralizačních protilátek proti pseudoviru (divoký typ) zvýšila 21,6násobně při heterologní posilovací dávce vakcíny Comirnaty (n = 95).

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).

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.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

Zmrazená injekční lahvička

2 roky 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 buď 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 obsahující 10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 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 2 roků 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 mělo být již dříve aktualizováno tak, aby odpovídalo datu použitelnosti v chladu, a původní datum použitelnosti mělo být již dříve přeškrtnuto.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 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 během 10týdenní doby uchovávání při teplotě 2 °C a 8 °C.
- Údaje o stabilitě prokazují, 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.

Otevřená injekční lahvička

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 2 °C až 30 °C, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyvolá rizika 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 prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2,25 ml disperze v čiré vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 6 dávek, viz bod 6.6.

Velikost balení: 10 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 před podáním

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **šedé plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů/dávku injekční disperze)** (12 let a starší).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 6 hodin. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převrat'te. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
- Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1.
K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.
- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, 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/1/20/1528/006
EU/1/20/1528/007

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku s šedým víčkem. Před použitím neředte.

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna vícedávková injekční lahvička (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,3 ml) obsahuje 15 mikrogramů tozinameranu a 15 mikrogramů famtozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Tozinameran 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 (Original). Famtozinameran 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 (Omikron BA.4-5).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční disperze.

Vakcína je bílá až téměř bílá zmrazená disperze (pH: 6,9–7,9).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u osob ve věku 12 let a starších.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Osoby ve věku 12 let a starší

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se podává intramuskulárně jako jedna dávka 0,3 ml osobám ve věku 12 let a starším bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.4 a 5.1).

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 12 let a starší

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Starší populace

U osob ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze se podává intramuskulárně (viz bod 6.6). Před použitím neředte.

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.

Jednodávkové injekční lahvičky

Jednodávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 obsahují 1 dávku vakcíny 0,3 ml.

- Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

Vícedávkové injekční lahvičky

Vícedávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 obsahují 6 dávek po 0,3 ml vakcíny. K získání 6 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 šesté dávky z jedné injekční lahvičky. Bez ohledu na typ injekční stříkačky a jehly:

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotníci pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkováni jedinci (včetně rodičů nebo 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.

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

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, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkové osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkujícího 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 Original/Omicron BA.4-5 může být u imunokompromitovaných osob nižší.

Doba ochrany

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

Omezení účinnosti vakcín

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcinace vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po absolvování očkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcín Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití vakcín Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během těhotenství nejsou k dispozici.

Nicméně velké množství observačních dat od těhotných žen očkovaných původně schválenou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Na základě dostupných údajů o jiných variantách vakcín lze vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v těhotenství podávat.

Kojení

Údaje o použití vakcín Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během kojení nejsou k dispozici.

Systémová expozice vakcíně je u kojící matky nicméně zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky na kojeného novorozence/kojence (skrze mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování původně schválenou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojených novorozenců/kojenců. Vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lze během kojení podávat.

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 Original/Omicron BA.4-5 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 vakcín Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se odvozuje od bezpečnostních údajů vakcín Comirnaty a vakcín adaptovaných na variantu Omikron.

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů

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 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 odslepení 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 dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 90 %), únava a bolest hlavy (> 70 %), myalgie a zimnice (> 40 %), artralgie a pyrexie (> 20 %).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu ≥ 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie (> 30 %), zimnice a artralgie (> 20 %).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů

zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy (viz bod 5.1).

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 5 (fáze 2/3) byla 107 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 313 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 306 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů), a to 5,4 až 16,9 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,5 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 12 let a starších byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 40 %), bolest svalů (> 20 %), zimnice (> 10 %) a bolest kloubů (> 10 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 12 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z klinických studií a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 12 let a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ^h
	Velmi časté	Bolest v místě injekce; únava; zimnice;

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^e

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek (\leq 0,9 %) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkována.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkovaných osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)** a uvedli přítom 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Imunogenicitu u účastníků ve věku 12 let a starších – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 5 vyplývá, že 105 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 297 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 286 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 75,2 % účastníků ve věku 12 až 17 let, 71,7 % účastníků ve věku 18 až 55 let a 61,5 % účastníků ve věku 56 let a starších.

Analýzy 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti variantě Omikron BA.4-5 a proti referenčnímu kmenu u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, srovnávající tyto účastníky s podskupinou účastníků ze studie 4, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty, prokázaly na základě poměru geometrických průměrů (GMR) superioritu vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad vakcínou Comirnaty, její non-inferioritu na základě rozdílu četnosti sérologických odpovědí ve vztahu k odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5 a non-inferioritu imunitní odpovědi proti referenčnímu kmenu na základě GMR (tabulka 2).

Analýzy NT50 proti variantě Omikron BA.4/BA.5 u účastníků ve věku 18 až 55 let a u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, prokázaly u účastníků ve věku 18 až 55 let (ve srovnání s účastníky ve věku 56 let a staršími) non-inferioritu odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5, a to jak u GMR, tak u rozdílu četnosti sérologických odpovědí (tabulka 2).

U účastníků, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka), studie rovněž hodnotila hladinu NT50 proti variantě Omikron BA.4-5 viru SARS-CoV-2 a referenčním kmenům před očkováním a 1 měsíc po očkování (tabulka 3).

Tabulka 2. Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ze studie 5 a Comirnaty z podskupiny ve studii 4 – účastníci s důkazem infekce virem SARS-CoV-2 nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	≥ 56 let věku 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 (titr) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín ≥ 56 let věku
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56	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)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení od výchozího stavu. Pokud je hodnota z výchozího stavu pod LLOQ, výsledek testu po očkování ve výši $\geq 4 \times$ LLOQ se pokládá za sérologickou odpověď.

- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS a příslušných CI na základě analýzy logaritmičtě transformovaných neutralizačních titrů pomocí lineárního regresního modelu s hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu (logaritmičká stupnice) a skupinami podle věku nebo vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta

- BA.4/BA.5).
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67.
 - Superiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 1.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
 - N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před absolvováním očkování, tak v daném časovém bodě odběru vzorku. Tato hodnota je denominátorem pro výpočet procent.
 - n = počet účastníků se sérologickou odpovědí v daném testu a v daný časový bod odběru vzorku.
 - Přesný 2stranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
 - Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech.
 - Dvoustranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, stratifikovaný podle kategorie neutralizačního titru ve výchozím stavu ($<$ medián, \geq medián). Medián neutralizačních titrů ve výchozím stavu byl vypočten na základě souhrnných údajů ze 2 srovnávaných skupin.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí $> -10\%$.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí $> -5\%$.

Tabulka 3. Geometrický průměr titrů – podskupiny ve studii 5 s vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 – před posilovací dávkou (čtvrtá dávka) a 1 měsíc po jejím podání – účastníci ve věku 12 let a starší – s důkazem infekce nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 až 17 let věku		18 až 55 let věku		56 let věku a starší	
		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 (titr) ^d	Před očkováním	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 měsíc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 měsíc	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)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4-5).

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů

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 původně registrované 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 4.

Tabulka 4. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 2 dávkách, 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 virem SARS-CoV-2 *			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 n^a = 18 198 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo n^a = 18 325 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	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	5	100,0

	0,102 (774)	0,106 (785)	(-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 virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus 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 osoborocích 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 5.

Tabulka 5. 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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 6), 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 6. 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 kontrovaném 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^c)
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. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
 - b. n2 = 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 osoborocích 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 osoborocích 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 imunogenicita u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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 noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Imunogenicita u účastníků ve věku 18 let a starších – po posilovací dávce

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty byla ve studii 2 založena na hodnocení 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). V této studii byla posilovací dávka podána 5 až 8 měsíců (medián 7 měsíců) po druhé dávce. Ve studii 2 prokázaly

analýzy NT50 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání s 1 měsícem po primární sérii u jedinců ve věku 18 až 55 let, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po posilovací vakcinaci, noninferioritu jak pro geometrický průměrný poměr (GMR), tak pro rozdíl v četnostech sérologické odpovědi. Sérologická odpověď u účastníka byla definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení NT50 oproti výchozímu stavu (před primární sérií). Tyto analýzy jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7. Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – srovnání GMT a četnosti sérologické odpovědi 1 měsíc po posilovací dávce a 1 měsíc po primární sérii – účastníci ve věku 18 až 55 let bez známek infekce do 1 měsíce po posilovací dávce* – populace s hodnotitelnou imunogenicitou po posilovací dávce[±]

	n	1 měsíc po posilovací dávce (95% CI)	1 měsíc po primární sérii (95% CI)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po primární sérii (97,5% CI)	Splnila cíl noninferiority (A/N)
Geometrický průměr 50% neutralizačního titru	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	A ^d
Četnost sérologické odpovědi (%) pro 50% neutralizační titr[†]	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)	A ⁱ

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrického průměru; GMT = titr geometrického průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2; A/N = ano/ne.

[†] NT50 SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí mikroneutralizačního testu viru SARS-CoV-2 mNeonGreen. 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 ředění séra, při kterém je neutralizováno 50 % viru.

* Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz (do 1 měsíce po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty) o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní a virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr]) a měli negativní NAAT (nosní výtěr) při jakékoli neplánované návštěvě do 1 měsíce po posilovací dávce.

[±] Všichni způsobilí účastníci, kteří dostali 2 dávky vakcíny Comirnaty podle původní randomizace, přičemž 2. dávku dostali v rámci předem definovaného časového období (během 19 až 42 dnů po 1. dávce), dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, měli alespoň 1 platný a určitelný výsledek imunogenicity po posilovací dávce z odběru krve v rámci příslušného časového období (během 28 až 42 dnů po posilovací dávce) a neměli žádné další důležité odchylky od protokolu podle rozhodnutí lékaře.

a. n = Počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu v obou časových bodech odběru vzorků v rámci stanoveného časového období.

b. GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.

c. GMR a 2stranné 97,5% CI byly vypočteny exponováním průměrných rozdílů logaritmu testu a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozdělení).

d. Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro GMR $> 0,67$ a bodový odhad GMR činí $\geq 0,80$.

e. n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test při výchozím stavu, 1 měsíc po 2. dávce a 1 měsíc po posilovací dávce v rámci stanoveného časového období. Tyto hodnoty jsou denominátory pro výpočty procent.

f. Počet účastníků se sérologickou odpovědí na daný test v daném časovém bodě odběru dávky / vzorku. Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.

g. Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (1 měsíc po posilovací dávce – 1 měsíc po 2. dávce).

h. Upravený dvoustranný Waldův CI pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.

i. Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro procentuální rozdíl > 10 %.

Relativní účinnost vakcíny u účastníků ve věku 16 let a starších – po posilovací dávce

Průběžná analýza účinnosti ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky provedené u přibližně 10 000 účastníků ve věku 16 let a starších, kteří byli zařazeni ze studie 2, hodnotila potvrzené případy onemocnění COVID-19 zjištěné nejméně 7 dní po vakcinaci posilovací dávkou až do dne ukončení sběru dat 5. října 2021, což představuje medián 2,5 měsíce následného sledování po posilovací dávce. Posilovací dávka byla podána 5 až 13 měsíců (medián 11 měsíců) po druhé dávce. Hodnocena byla účinnost vakcinace posilovací dávkou vakcíny Comirnaty po základním očkování ve srovnání se skupinou, jíž bylo v rámci posilovací dávky podáno placebo a jež dostala pouze základní očkování.

Informace o relativní účinnosti vakcíny u účastníků ve věku 16 let a starších bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2 uvádí tabulka 8. Relativní účinnost vakcíny u účastníků s důkazem předchozí infekce virem SARS-CoV-2 či bez takového důkazu byla 94,6 % (95% interval spolehlivosti 88,5 % až 97,9 %), podobně jako tomu bylo u účastníků bez důkazu předchozí infekce. Případy primárního onemocnění COVID-19, pozorované od 7 dní po podání posilovací dávky vakcíny, zahrnovaly 7 primárních případů ve skupině s vakcínou Comirnaty a 124 primárních případů ve skupině s placebem.

Tabulka 8. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny – účastníci ve věku 16 let a starší bez důkazu infekce – populace hodnotitelná pro účinnost

První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce u účastníků bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty n ^a = 4 695 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo n ^a = 4 671 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Relativní účinnost vakcíny ^e % (95% CI ^f)
První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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 sérologické nebo virologické důkazy (7 nebo více dnů před podáním posilovací dávky vakcíny) předcházející infekce virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus SARS-CoV-2 nedetekován pomocí testů NAAT [výtěr nosu] při návštěvě 1) a měli negativní NAAT (výtěr nosu) při jakékoli neplánované návštěvě před 7 dny po posilovací 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 osoborocích 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 posilovací dávce vakcíny do konce období sledování.
- n² = Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- Relativní účinnost vakcíny ve skupině s posilovací dávkou vakcíny Comirnaty ve srovnání se skupinou s placebem (bez posilovací dávky).
- Dvoustranný interval spolehlivosti pro relativní účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené vzhledem k době sledování.

Imunogenicitá posilovací dávky po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), je odvozena z údajů o imunogenicitě z nezávislé otevřené klinické studie fáze 1/2 National Institutes of Health (NIH) (NCT04889209) provedené ve Spojených státech. V této studii dostali dospělí (věkové

rozmezí 19 až 80 let), kteří absolvovali primární vakcinaci vakcínou Moderna 100 mikrogramů v sérii 2 dávek (n = 51, průměrný věk 54 ± 17 let), jednorázovou dávkou vakcíny Janssen (n = 53, průměrný věk 48 ± 14 let) nebo vakcínou Comirnaty 30 mikrogramů v sérii 2 dávek (n = 50, průměrný věk 50 ± 18 let) nejméně 12 týdnů před zařazením do studie a kteří neuvedli žádnou anamnézu infekce virem SARS-CoV-2, posilovací dávku vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů). Posilovací dávka vakcíny Comirnaty vyvolala 36, 12 a 20násobné zvýšení GMR neutralizačních titrů po primárních dávkách vakcín Janssen, Moderna a Comirnaty, v uvedeném pořadí.

Heterologní posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla rovněž hodnocena ve studii CoV-BOOST (EudraCT 2021 002175-19), multicentrické, randomizované, kontrolované studii fáze 2 u třetí posilovací dávky vakcíny proti onemocnění COVID-19, ve které bylo 107 dospělých účastníků (medián věku 71 let, interkvartilové rozmezí 54 až 77 let) randomizováno nejméně 70 dní po podání 2 dávek vakcíny AstraZeneca proti onemocnění COVID-19. Po primární sérii vakcíny AstraZeneca proti onemocnění COVID-19 se násobná změna GMR NT50 neutralizačních protilátek proti pseudoviru (divoký typ) zvýšila 21,6násobně při heterologní posilovací dávce vakcíny Comirnaty (n = 95).

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).

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.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

Zmrazená injekční lahvička

2 roky 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 buď při teplotě -90 °C až -60 °C nebo 2 °C až 8 °C.

Jednodávkové injekční lahvičky

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

Vícedávkové injekční lahvičky

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 vícedávkových injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 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 2 roků 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 mělo být již dříve aktualizováno tak, aby odpovídalo datu použitelnosti v chladu, a původní datum použitelnosti mělo být již dříve přeškrtnuto.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 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 během 10týdenní doby uchovávání při teplotě 2 °C a 8 °C.

- Údaje o stabilitě prokazují, 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.

Otevřená injekční lahvička

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 2 °C až 30 °C, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí rizika 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 prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 disperze se dodává v čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.
Jedna vícedávková injekční lahvička (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Velikost balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček.

Velikost balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 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 před podáním

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **šedé plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze** (12 let a starší).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
 - Jednodávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
 - Vícedávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže:
 - Jednodávkové injekční lahvičky
 - Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.
 - Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
 - Vícedávkové injekční lahvičky
 - Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.
 - Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
 - Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývajících v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, 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

Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/014

Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/008

EU/1/20/1528/009

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o vícedávkovou injekční lahvičku s oranžovým víčkem, 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 5 mikrogramů tozinameranu a 5 mikrogramů famtozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Tozinameran 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 (Original). Famtozinameran 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 (Omicron BA.4-5).

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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 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 Original/Omicron BA.4-5 se podává intramuskulárně po naředění jako jedna dávka 0,2 ml dětem ve věku 5 až 11 let bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.4 a 5.1).

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 5 let a starší

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku se má používat pouze u dětí ve věku od 5 do 11 let.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro kojence a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává intramuskulárně po naředění (viz bod 6.6).

Po naředění obsahují injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

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.

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, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkové osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkovacího 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 Original/Omicron BA.4-5 může být u imunokompromitovaných osob nižší.

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 Original/Omicron BA.4-5 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po absolvování očkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během těhotenství nejsou k dispozici.

Nicméně velké množství observačních dat od těhotných žen očkovaných původně schválenou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Na základě dostupných údajů o jiných variantách vakcíny lze vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v těhotenství podávat.

Kojení

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během kojení nejsou k dispozici.

Systémová expozice vakcíně je u kojící matky nicméně zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky na kojeného novorozence/kojence (skrze mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování původně schválenou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lze během kojení podávat.

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 Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 se odvozuje od bezpečnostních údajů vakcíny Comirnaty a vakcín adaptovaných na variantu Omikron.

Vakcína Comirnaty

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 původně registrované vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů podána celkem 3 109 dětem ve věku 5 až 11 let a celkem 1 538 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 20. května 2022 bylo v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování sledováno 2 206 dětí (1 481 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 10 mikrogramů, a 725 dětí, kterým bylo podáno placebo) po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce. Hodnocení bezpečnosti ve studii 3 probíhá.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 5 až 11 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let, kterým byly podány 2 dávky, byly bolest v místě injekce ($> 80 \%$), únava ($> 50 \%$), bolest hlavy ($> 30 \%$), zarudnutí a otok v místě injekce ($\geq 20 \%$), myalgie, zimnice a průjem ($> 10 \%$).

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

V podskupině účastníků studie 3 dostalo celkem 2 408 dětí ve věku 5 až 11 let posilovací dávku vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů za nejméně 5 měsíců (rozmezí 5,3 až 19,4 měsíců) po dokončení základního očkování. Analýza podskupiny ve studii 3 fáze 2/3 je založena na údajích s datem ukončení sběru dat do 28. února 2023 (medián doby sledování 6,4 měsíce).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po základním očkování. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let po posilovací dávce byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 30 %), bolest hlavy (> 20 %), myalgie, zimnice a zarudnutí a otok v místě injekce (> 10 %).

Dospívající ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V analýze dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 90 %), únava a bolest hlavy (> 70 %), myalgie a zimnice (> 40 %), artralgie a pyrexie (> 20 %).

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 odslepení 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.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu ≥ 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie (> 30 %), zimnice a artralgie (> 20 %).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19
V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Děti ve věku 5 až 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)
V podskupině ve studii 6 (fáze 3) byla 113 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů), a to 2,6 až 8,5 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,6 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 5 až 11 let byly bolest v místě injekce ($> 60\%$), únava ($> 40\%$), bolest hlavy ($> 20\%$) a bolest svalů ($> 10\%$).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 5 (fáze 2/3) byla 107 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 313 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 306 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů), a to 5,4 až 16,9 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,5 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 12 let a starších byly bolest v místě injekce ($> 60\%$), únava ($> 50\%$), bolest hlavy ($> 40\%$), bolest svalů ($> 20\%$), zimnice ($> 10\%$) a bolest kloubů ($> 10\%$).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a po uvedení vakcíny Comirnaty 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 a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z klinických studií a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 5 let a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrat ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ⁱ
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce ^h
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek ($\leq 0,9$ %) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkována.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkových osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Zarudnutí v místě injekce se vyskytovalo s vyšší frekvencí (velmi častou) u dětí ve věku 5 až 11 let.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo

o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dětí ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)** 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Imunogenicitu u dětí ve věku 5 až 11 let (tj. 5 až méně než 12 let věku) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 6 vyplývá, že 103 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Výsledky zahrnují údaje o imunogenicitě ze srovnávací podskupiny účastníků ve věku 5 až 11 let ve studii 3, kterým byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 57,3 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kteří dostali čtvrtou dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, a 58,4 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kterým byla podána třetí dávka vakcíny Comirnaty.

Imunitní odpověď 1 měsíc po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zpravidla vyvolala podobné neutralizační titry specifické pro variantu Omikron BA.4/BA.5, jako tomu bylo ve srovnávací skupině, již byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rovněž vyvolala podobné titry specifické pro referenční kmene, jako tomu bylo u titrů ve srovnávací skupině.

Výsledky imunogenicity vakcíny po posilovací dávce u účastníků ve věku 5 až 11 let jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Studie 6 – poměr geometrických průměrů a geometrický průměrný titr – účastníci s důkazem infekce nebo bez něj – 5 až 11 let věku – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Skupiny podle vakcíny (dle přiřazení/randomizace)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramů 4. dávka a 1 měsíc po 4. dávce		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogramů 3. dávka a 1 měsíc po 3. dávce		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramů
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^e	Před očkováním	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 měsíc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^e	Před očkováním	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 měsíc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS pro daný test a příslušných CI na základě analýzy logaritmicky transformovaných výsledků testu pomocí lineárního regresního modelu s logaritmicky transformovanými hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu, stavem infekce po uplynutí výchozího stavu a skupinami podle vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).

Imunogeničita u účastníků ve věku 12 let a starších – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 5 vyplývá, že 105 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 297 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 286 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 75,2 % účastníků ve věku 12 až 17 let, 71,7 % účastníků ve věku 18 až 55 let a 61,5 % účastníků ve věku 56 let a starších.

Analýzy 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti variantě Omikron BA.4-5 a proti referenčnímu kmenu u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, srovnávající tyto účastníky s podskupinou účastníků ze studie 4, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty, prokázaly na základě poměru geometrických průměrů (GMR) superioritu vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad vakcínou Comirnaty, její non-inferioritu na základě rozdílu četnosti sérologických odpovědí ve vztahu k odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5 a non-inferioritu imunitní odpovědi proti referenčnímu kmenu na základě GMR (tabulka 3).

Analýzy NT50 proti variantě Omikron BA.4/BA.5 u účastníků ve věku 18 až 55 let a u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, prokázaly u účastníků ve věku 18 až 55 let (ve srovnání s účastníky ve věku 56 let a staršími) non-inferioritu odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5, a to jak u GMR, tak u rozdílu četnosti sérologických odpovědí (tabulka 3).

U účastníků, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka), studie rovněž hodnotila hladinu NT50 proti variantě Omikron BA.4-5 viru SARS-CoV-2 a referenčním kmenům před očkováním a 1 měsíc po očkování (tabulka 4).

Tabulka 3. Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ze studie 5 a Comirnaty z podskupiny ve studii 4 – účastníci s důkazem infekce virem SARS-CoV-2 nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	≥ 56 let věku 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 (titr) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín ≥ 56 let věku
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56	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)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4násobného zvýšení od výchozího stavu. Pokud je hodnota z výchozího stavu pod LLOQ, výsledek testu po očkování ve výši ≥ 4 × LLOQ se pokládá za

sérologickou odpověď.

- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS a příslušných CI na základě analýzy logaritmičky transformovaných neutralizačních titrů pomocí lineárního regresního modelu s hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu (logaritmická stupnice) a skupinami podle věku nebo vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67.
- Superiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 1.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před absolvováním očkování, tak v daném časovém bodě odběru vzorku. Tato hodnota je denominátorem pro výpočet procent.
- n = počet účastníků se sérologickou odpovědí v daném testu a v daný časový bod odběru vzorku.
- Přesný 2stranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech.
- Dvoustranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, stratifikovaný podle kategorie neutralizačního titru ve výchozím stavu ($<$ medián, \geq medián). Medián neutralizačních titrů ve výchozím stavu byl vypočten na základě souhrnných údajů ze 2 srovnávaných skupin.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí > -10 %.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí > -5 %.

Tabulka 4. Geometrický průměr titrů – podskupiny ve studii 5 s vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 –před posilovací dávkou (čtvrtá dávka) a 1 měsíc po jejím podání – účastníci ve věku 12 let a starší – s důkazem infekce nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 až 17 let věku		18 až 55 let věku		56 let věku a starší	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 měsíc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 měsíc	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)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami

(původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4-5).

Vakcína Comirnaty

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 původně registrované 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 přípravku 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 5.

Tabulka 5. 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 virem 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 virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus 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 osoborocích 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 6.

Tabulka 6. 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 n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 7), 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 7. 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^c)
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. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- b. n2 = 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 osoborocích 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 osoborocích 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 imunogenicita u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež

reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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 noninferiority, 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.

Úvodní deskriptivní výsledky účinnosti vakcíny u dětí ve věku 5 až 11 let bez známek předchozí infekce virem SARS-CoV-2 jsou uvedeny v tabulce 8. 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 8. 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 n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo N^a = 663 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Účinnost vakcíny % (95% CI)
Děti ve věku 5 až 11 let	3 0,322 (1 273)	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 osoborocích 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.

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny předem specifikované analýzy účinnosti řízené hypotézou, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V analýze účinnosti ve studii 3, provedené u dětí ve věku 5 až 11 let bez průkazu prodělané infekce, se u 2 703 účastníků, kterým byla podána vakcína, vyskytlo 10 případů a u 1 348 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta delta, je 88,2 % (95% interval spolehlivosti 76,2; 94,7). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu došlo u 3 018 těch, kterým byla podána vakcína, k 12 případům a u 1 511 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti je 85,7 % (95% interval spolehlivosti 72,4; 93,2).

Ve studii 3 prokázala analýza 50% neutralizačních títů 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 (děti – mladí dospělí), byl 0,0 % (2stranný 95% CI: -2,0 %; 2,2 %). Tyto informace jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9. Souhrn geometrického průměrného poměru pro 50% neutralizační tít 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 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 přemostění ^e (A/N)
Geometrický průměrný	1 měsíc po 2.	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

50% neutralizační titr ^f (GMT ^c)	dávce				
	Časový bod ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Rozdíl % ⁱ (95% CI ^j)	Splnila cíl imunologického přemostění ^k (A/N)
Četnost sérologické odpovědi (%) pro 50% neutralizační titr ^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 titr; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NAAT = test amplifikace nukleových kyselin; NT50 = 50% neutralizační titr; 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 titrů 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 titrů (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.
- n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.
- Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
- Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- Imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi je deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl sérologické odpovědi větší než 10,0 %.

Imunogenita u dětí ve věku od 5 do 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce

Posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla ve studii 3 podána 401 náhodně vybraným účastníkům. Účinnost posilovací dávky ve věku 5 až 11 let je odvozena z údajů o imunogenicitě. Imunogenita byla hodnocena podle NT50 u referenčního kmene SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analýzy NT50 za 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání se stavem před posilovací dávkou prokázaly podstatné zvýšení GMT u jedinců ve věku od 5 do 11 let včetně, kteří neměli sérologický ani virologický průkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po 2. dávce a po posilovací dávce. Tato analýza je shrnuta v tabulce 10.

Tabulka 10. Souhrn geometrického průměru titrů – NT50 – účastníci bez průkazu infekce – fáze 2/3 – soubor imunogenicity – věk 5 až 11 let včetně – populace hodnotitelná na imunogenicitu

	Časový bod odběru ^a		
	1 měsíc po posilovací dávce (n ^b = 67)	1 měsíc po 2. dávce (n ^b = 96)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po 2. dávce
Test	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizační test - NT50 (titr)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = geometrický průměr poměrů; GMT = geometrický průměr titrů; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; virus SARS-CoV-2 = těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- n = počet účastníků s platnými a konečnými výsledky testu pro specifický test v časovém bodě podání dávky/odběru.
- GMT a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozložení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmu titrů (1 měsíc po posilovací dávce minus 1 měsíc po 2. dávce) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).

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).

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

2 roky 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 2 roků 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 8 °C až 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%), která zahrnuje až 6 hodin transportu. 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 v čiré vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml 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 před podáním

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **oranžové plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávkou koncentrát pro injekční disperzi** (děti ve věku 5 až 11 let).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.
- 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.
- Nasátím 1,3 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **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 dávek 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 Original/Omicron BA.4-5 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/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku injekční disperze mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku s modrým víčkem. Před použitím neředěte.

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna vícedávková injekční lahvička (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,3 ml) obsahuje 5 mikrogramů tozinameranu a 5 mikrogramů famtozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Tozinameran 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 (Original). Famtozinameran 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 (Omikron BA.4-5).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční disperze.

Vakcína je čirá až lehce opalizující zmrazená disperze (pH: 6,9–7,9).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku injekční disperze 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 věku)

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se podává intramuskulárně jako jedna dávka 0,3 ml dětem ve věku 5 až 11 let bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.4 a 5.1).

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 5 let a starší

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku se má používat pouze u dětí ve věku od 5 do 11 let.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro kojence a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku injekční disperze se podává intramuskulárně (viz bod 6.6). Před použitím neředte.

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.

Jednodávkové injekční lahvičky

Jednodávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 obsahují 1 dávku vakcíny 0,3 ml.

- Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

Vícedávkové injekční lahvičky

Vícedávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 obsahují 6 dávek po 0,3 ml vakcíny. K získání 6 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 šesté dávky z jedné injekční lahvičky. Bez ohledu na typ injekční stříkačky a jehly:

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotníci pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkování jedinci (včetně rodičů nebo 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.

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

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, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkované osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkujícího 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 Original/Omicron BA.4-5 může být u imunokompromitovaných osob nižší.

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 Original/Omicron BA.4-5 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po absolvování očkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během těhotenství nejsou k dispozici.

Nicméně velké množství observačních dat od těhotných žen očkovaných původně schválenou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Na základě dostupných údajů o jiných variantách vakcíny lze vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 v těhotenství podávat.

Kojení

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během kojení nejsou k dispozici.

Systémová expozice vakcíně je u kojící matky nicméně zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky na kojeného novorozence/kojence (skrze mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování původně schválenou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojených novorozenců/kojenců. Vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lze během kojení podávat.

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 Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 se odvozuje od bezpečnostních údajů vakcíny Comirnaty a vakcín adaptovaných na variantu Omikron.

Vakcína Comirnaty

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 původně registrované vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů podána

celkem 3 109 dětem ve věku 5 až 11 let a celkem 1 538 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 20. května 2022 bylo v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování sledováno 2 206 dětí (1 481 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 10 mikrogramů, a 725 dětí, kterým bylo podáno placebo) po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce. Hodnocení bezpečnosti ve studii 3 probíhá.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 5 až 11 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let, kterým byly podány 2 dávky, byly bolest v místě injekce ($> 80\%$), únava ($> 50\%$), bolest hlavy ($> 30\%$), zarudnutí a otok v místě injekce ($\geq 20\%$), myalgie, zimnice a průjem ($> 10\%$).

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

V podskupině účastníků studie 3 dostalo celkem 2 408 dětí ve věku 5 až 11 let posilovací dávku vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů za nejméně 5 měsíců (rozmezí 5,3 až 19,4 měsíců) po dokončení základního očkování. Analýza podskupiny ve studii 3 fáze 2/3 je založena na údajích s datem ukončení sběru dat do 28. února 2023 (medián doby sledování 6,4 měsíce).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po základním očkování. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let po posilovací dávce byly bolest v místě injekce ($> 60\%$), únava ($> 30\%$), bolest hlavy ($> 20\%$), myalgie, zimnice a zarudnutí a otok v místě injekce ($> 10\%$).

Dospívající ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V analýze dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce ($> 90\%$), únava a bolest hlavy ($> 70\%$), myalgie a zimnice ($> 40\%$), artralgie a pyrexie ($> 20\%$).

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 odslepení 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.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu \geq 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce ($> 80 \%$), únava ($> 60 \%$), bolest hlavy ($> 40 \%$), myalgie ($> 30 \%$), zimnice a artralgie ($> 20 \%$).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu \geq 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19
V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Děti ve věku 5 až 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)
V podskupině ve studii 6 (fáze 3) byla 113 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů), a to 2,6 až 8,5 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,6 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 5 až 11 let byly bolest v místě injekce ($> 60 \%$), únava ($> 40 \%$), bolest hlavy ($> 20 \%$) a bolest svalů ($> 10 \%$).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 5 (fáze 2/3) byla 107 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 313 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 306 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů), a to 5,4 až 16,9 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,5 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 12 let a starších byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 40 %), bolest svalů (> 20 %), zimnice (> 10 %) a bolest kloubů (> 10 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a po uvedení vakcíny Comirnaty 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 a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z klinických studií a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 5 let a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ⁱ
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce ^h
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie ($< 2,8\%$) než po podání primárních dávek ($\leq 0,9\%$) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkována.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkových osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Zarudnutí v místě injekce se vyskytovalo s vyšší frekvencí (velmi častou) u dětí ve věku 5 až 11 let.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)** 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Imunogenicita u dětí ve věku 5 až 11 let (tj. 5 až méně než 12 let věku) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 6 vyplývá, že 103 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Výsledky

zahrnují údaje o imunogenicitě ze srovnávací podskupiny účastníků ve věku 5 až 11 let ve studii 3, kterým byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 57,3 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kteří dostali čtvrtou dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, a 58,4 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kterým byla podána třetí dávka vakcíny Comirnaty.

Imunitní odpověď 1 měsíc po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zpravidla vyvolala podobné neutralizační titry specifické pro variantu Omikron BA.4/BA.5, jako tomu bylo ve srovnávací skupině, jíž byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rovněž vyvolala podobné titry specifické pro referenční kmeny, jako tomu bylo u titrů ve srovnávací skupině.

Výsledky imunogenicity vakcíny po posilovací dávce u účastníků ve věku 5 až 11 let jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Studie 6 – poměr geometrických průměrů a geometrický průměrný titer – účastníci s důkazem infekce nebo bez něj – 5 až 11 let věku – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Skupiny podle vakcíny (dle přiřazení/randomizace)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramů 4. dávka a 1 měsíc po 4. dávce		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogramů 3. dávka a 1 měsíc po 3. dávce		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramů
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titer) ^e	Před očkováním	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 měsíc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenční kmen – NT50 (titer) ^e	Před očkováním	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 měsíc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titer; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NT50 = 50% neutralizační titer; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS pro daný test a příslušných CI na základě analýzy logaritmičky transformovaných výsledků testu pomocí lineárního regresního modelu s logaritmičky transformovanými hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu, stavem infekce po uplynutí výchozího stavu a skupinami podle vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).

Imunogenicitu u účastníků ve věku 12 let a starších – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 5 vyplývá, že 105 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 297 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 286 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Ve výchozím stavu

bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 75,2 % účastníků ve věku 12 až 17 let, 71,7 % účastníků ve věku 18 až 55 let a 61,5 % účastníků ve věku 56 let a starších.

Analýzy 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti variantě Omikron BA.4-5 a proti referenčnímu kmenu u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, srovnávající tyto účastníky s podskupinou účastníků ze studie 4, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty, prokázaly na základě poměru geometrických průměrů (GMR) superioritu vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad vakcínou Comirnaty, její non-inferioritu na základě rozdílu četnosti sérologických odpovědí ve vztahu k odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5 a non-inferioritu imunitní odpovědi proti referenčnímu kmenu na základě GMR (tabulka 3).

Analýzy NT50 proti variantě Omikron BA.4/BA.5 u účastníků ve věku 18 až 55 let a u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, prokázaly u účastníků ve věku 18 až 55 let (ve srovnání s účastníky ve věku 56 let a staršími) non-inferioritu odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5, a to jak u GMR, tak u rozdílu četnosti sérologických odpovědí (tabulka 3).

U účastníků, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka), studie rovněž hodnotila hladinu NT50 proti variantě Omikron BA.4-5 viru SARS-CoV-2 a referenčním kmenům před očkováním a 1 měsíc po očkování (tabulka 4).

Tabulka 3. Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ze studie 5 a Comirnaty z podskupiny ve studii 4 – účastníci s důkazem infekce virem SARS-CoV-2 nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	≥ 56 let věku Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^e)	GMR ^c (95% CI ^e)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5		Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín ≥ 56 let věku		
	18 až 55 let věku	56 let věku a starší	56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty		

Neutralizační test SARS-CoV-2	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení od výchozího stavu. Pokud je hodnota z výchozího stavu pod LLOQ, výsledek testu po očkování ve výši $\geq 4 \times$ LLOQ se pokládá za sérologickou odpověď.

- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS a příslušných CI na základě analýzy logaritmičtě transformovaných neutralizačních titrů pomocí lineárního regresního modelu s hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu (logaritmičká stupnice) a skupinami podle věku nebo vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67.
- Superiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 1.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před absolvováním očkování, tak v daném časovém bodě odběru vzorku. Tato hodnota je denominátorem pro výpočet procent.
- n = počet účastníků se sérologickou odpovědí v daném testu a v daný časový bod odběru vzorku.
- Přesný 2stranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech.
- Dvoustranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, stratifikovaný podle kategorie neutralizačního titru ve výchozím stavu ($<$ medián, \geq medián). Medián neutralizačních titrů ve výchozím stavu byl vypočten na základě souhrnných údajů ze 2 srovnávaných skupin.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí > -10 %.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí > -5 %.

Tabulka 4. Geometrický průměr titrů – podskupiny ve studii 5 s vakcínou Comirnaty Original/Omikron BA.4-5 –před posilovací dávkou (čtvrtá dávka) a 1 měsíc po jejím podání – účastníci ve věku 12 let a starší – s důkazem infekce nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Comirnaty Original/Omikron BA.4-5					
		12 až 17 let věku		18 až 55 let věku		56 let věku a starší	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 měsíc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 až 17 let věku		18 až 55 let věku		56 let věku a starší	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
	1 měsíc	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)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4-5).

Vakcína Comirnaty

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 původně registrované 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 5.

Tabulka 5. 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 virem SARS-CoV-2 *			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 n ^a = 18 198 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo n ^a = 18 325 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	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 virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus 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 osoborocích 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 6.

Tabulka 6. 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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 7), 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 7. 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. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- b. n2 = 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 osoborocích 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 osoborocích 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 úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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 noninferiority, 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.

Úvodní deskriptivní výsledky účinnosti vakcíny u dětí ve věku 5 až 11 let bez známek předchozí infekce virem SARS-CoV-2 jsou uvedeny v tabulce 8. 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 8. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 2. dávce: bez důkazu 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 důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2*			
	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 Dávka 10 mikrogramů/dávku N^a = 1 305 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo N^a = 663 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Účinnost vakcíny % (95% CI)
Děti ve věku 5 až 11 let	3 0,322 (1 273)	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 důkaz 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
- N = počet účastníků v dané skupině.
 - n1 = počet účastníků splňujících definici cílového ukazatele.
 - Celková doba sledování v 1 000 osoborocích 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.
 - n2 = počet účastníků s rizikem pro daný cílový ukazatel.

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny předem specifikované analýzy účinnosti řízené hypotézou, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V analýze účinnosti ve studii 3, provedené u dětí ve věku 5 až 11 let bez důkazu prodělané infekce, se u 2 703 účastníků, kterým byla podána vakcína, vyskytlo 10 případů a u 1 348 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta delta, je 88,2 % (95% interval spolehlivosti 76,2; 94,7). U účastníků s důkazem prodělané infekce nebo bez tohoto důkazu došlo u 3 018 těch, kterým byla podána vakcína, k 12 případům a u 1 511 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti je 85,7 % (95% interval spolehlivosti 72,4; 93,2).

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 důkazy o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po podání 2. dávky, což splňuje předem stanovená kritéria imunologického přemostění jak pro poměr geometrických průměrů (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 (děti – mladí dospělí), byl 0,0 % (2stranný 95% CI: -2,0 %; 2,2 %). Tyto informace jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9. 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 16 až 25 let N ^a = 253		
	Časový bod ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)	Splnila cíl imunologického 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 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 = poměr geometrických průměrů; 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 %.

Imunogenicita u dětí ve věku od 5 do 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce
 Posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla ve studii 3 podána 401 náhodně vybraným účastníkům. Účinnost posilovací dávky ve věku 5 až 11 let je odvozena z údajů o imunogenicitě. Imunogenicita byla hodnocena podle NT50 u referenčního kmene SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analýzy NT50 za 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání se stavem před posilovací dávkou prokázaly podstatné zvýšení GMT u jedinců ve věku od 5 do 11 let včetně, kteří neměli sérologický ani virologický důkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po 2. dávce a po posilovací dávce. Tato analýza je shrnuta v tabulce 10.

Tabulka 10. Souhrn geometrického průměru titrů – NT50 – účastníci bez důkazu infekce – fáze 2/3 – soubor imunogenicity – věk 5 až 11 let včetně – populace hodnotitelná na imunogenicitu

	Časový bod odběru ^a		
	1 měsíc po posilovací dávce (n ^b = 67)	1 měsíc po 2. dávce (n ^b = 96)	1 měsíc po posilovací dávce/ 1 měsíc po 2. dávce
Test	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizační test – NT50 (titr)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; virus SARS-CoV-2 = těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- a. Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- b. n = počet účastníků s platnými a konečnými výsledky testu pro specifický test v časovém bodě podání dávky/odběru.
- c. GMT a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozložení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5 × LLOQ.
- d. GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmů titrů (1 měsíc po posilovací dávce minus 1 měsíc po 2. dávce) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).

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).

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.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

Zmrazená injekční lahvička

18 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 buď při teplotě -90 °C až -60 °C nebo 2 °C až 8 °C.

Jednodávkové injekční lahvičky

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

Více dávkové injekční lahvičky

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 vícedávkových injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 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 18měsíční 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 mělo být již dříve aktualizováno tak, aby odpovídalo datu použitelnosti v chladu, a původní datum použitelnosti mělo být již dříve přeškrtnuto.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 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 během 10týdenní doby uchovávání při teplotě 2 °C a 8 °C.
- Údaje o stabilitě prokazují, 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.

Otevřená injekční lahvička

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 2 °C až 30 °C, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyvolá rizika 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 prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 disperze se dodává v čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a modrým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna vícedávková injekční lahvička (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Velikost balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček.

Velikost balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 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 před podáním

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **modré plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů/dávku injekční disperze)** (děti ve věku 5 až 11 let).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
 - Jednodávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
 - Vícedávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako čirá až lehce opalizující disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže:
 - Jednodávkové injekční lahvičky
 - Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.
 - Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
 - Vícedávkové injekční lahvičky
 - Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.
 - Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
 - Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pro děti ve věku 5 až 11 let.

K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.

- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, 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

Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/015

Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/016

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu)/dávku koncentrát pro injekční disperzi mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Jedna injekční lahvička (0,4 ml) obsahuje 10 dávek po 0,2 ml po naředění, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje 1,5 mikrogramu tozinameranu a 1,5 mikrogramu famtozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Tozinameran je jednovláknová mediátorová (messenger) RNA (mRNA) s čepičkou na 5' konci vyráběná *in vitro* nebuněčnou transkripcí z příslušných maticí DNA a kódující spike (S) proteinu viru SARS-CoV-2 (Original). Famtozinameran je jednovláknová mediátorová (messenger) RNA (mRNA) s čepičkou na 5' konci vyráběná *in vitro* nebuněčnou transkripcí z příslušných maticí DNA a kódující spike (S) proteinu viru SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

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 Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu)/dávku koncentrát pro injekční disperzi je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u kojenců a dětí ve věku od 6 měsíců do 4 let.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Kojenci a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let, kteří nemají v anamnéze základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo předchozí infekci virem SARS-CoV-2

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu)/dávku se podává intramuskulárně po naředění jako základní očkování 3 dávkami (0,2 ml každá dávka).

Druhou dávku se doporučuje podat 3 týdny po první dávce a následně podat třetí dávku nejdříve

8 týdnů po druhé dávce (viz body 4.4 a 5.1).

Pokud dítě mezi jednotlivými dávkami základního očkování dosáhne věku 5 let, má sérii tohoto očkování dokončit se stejnou dávkou 3 mikrogramy nebo 1,5/1,5 mikrogramu.

Kojenci a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let, kteří mají v anamnéze základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo předchozí infekci virem SARS-CoV-2

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu)/dávku se podává intramuskulárně po naředění jako jedna dávka 0,2 ml kojencům a dětem ve věku od 6 měsíců do 4 let.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku od 6 měsíců do 4 let

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Zaměnitelnost

Základní očkování může tvořit buď vakcína Comirnaty, vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, nebo vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 (nebo jejich kombinace), nelze však překročit celkový počet dávek potřebný pro základní očkování. Základní očkování se má podat pouze jednou.

Nebylo stanoveno, zda lze zaměnit vakcínu Comirnaty za vakcíny proti onemocnění COVID-19 od jiných výrobců.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro děti ve věku od 5 do 11 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu)/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává intramuskulárně po naředění (viz bod 6.6).

Po naředění obsahují injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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.

U kojenců ve věku od 6 do méně než 12 měsíců je doporučeným místem vpichu anterolaterální strana stehna. U jedinců od 1 roku věku je doporučeným místem vpichu anterolaterální strana stehna nebo deltový sval.

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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkování 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.

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, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkované osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkovacího 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 Original/Omicron BA.4-5 může být u imunokompromitovaných osob nižší.

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 Original/Omicron BA.4-5 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po absolvování očkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu)/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro jedince starší 5 let věku.

Podrobnosti o použití u jedinců starších 5 let věku jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku k jiným lékovým formám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 se odvozuje od bezpečnostních údajů vakcíny Comirnaty a vakcín adaptovaných na variantu Omikron.

Vakcína Comirnaty

Děti ve věku 6 až 23 měsíců – po 3 dávkách

V analýze studie 3 (fáze 2/3) bylo 2 176 dětí (1 458 dětí, kterým byla podána původně registrovaná vakcína Comirnaty 3 mikrogramy, a 718 dětí, kterým bylo podáno placebo) ve věku od 6 do 23 měsíců. Na základě údajů ze zaslepeného placebem kontrolovaného období sledování až do data ukončení sběru dat 28. února 2023 bylo 720 dětí ve věku 6 až 23 měsíců, které obdržely 3 dávky základního očkování (483, kterým byla podána vakcína Comirnaty 3 mikrogramy a 237, kterým bylo podáno placebo), sledováno po dobu s mediánem 1,7 měsíce po třetí dávce.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku od 6 do 23 měsíců, kterým byla podána jakákoli dávka základního očkování, byly podrážděnost (> 60 %), ospalost (> 40 %), snížená chuť k jídlu (> 30 %), citlivost v místě injekce (> 20 %), zarudnutí a otok v místě injekce (> 10 %).

Děti ve věku od 2 do 4 let – po 3 dávkách

V analýze studie 3 (fáze 2/3) bylo 3 541 dětí (2 368 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 3 mikrogramy a 1 173 dětí, kterým bylo podáno placebo) ve věku od 2 do 4 let. Na základě údajů ze

zaslepeného placebem kontrolovaného období sledování až do data ukončení sběru dat 28. února 2023 bylo 1 268 dětí ve věku 2 až 4 roky, které obdržely 3 dávky základního očkování (863, kterým byla podána vakcína Comirnaty 3 mikrogramy a 405, kterým bylo podáno placebo) sledováno po dobu s mediánem 2,2 měsíce po třetí dávce.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku od 2 do 4 let, kterým byla podána jakákoli dávka základního očkování, byly bolest v místě injekce a únava (> 40 %), zarudnutí v místě injekce a horečka (> 10 %).

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 3 109 dětem ve věku 5 až 11 let a celkem 1 538 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 20. května 2022 bylo v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování sledováno 2 206 dětí (1 481 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 10 mikrogramů, a 725 dětí, kterým bylo podáno placebo) po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce. Hodnocení bezpečnosti ve studii 3 probíhá.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 5 až 11 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let, kterým byly podány 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 30 %), zarudnutí a otok v místě injekce (≥ 20 %), myalgie, zimnice a průjem (> 10 %).

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

V podskupině účastníků studie 3 dostalo celkem 2 408 dětí ve věku 5 až 11 let posilovací dávku vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů za nejméně 5 měsíců (rozmezí 5,3 až 19,4 měsíců) po dokončení základního očkování. Analýza podskupiny ve studii 3 fáze 2/3 je založena na údajích s datem ukončení sběru dat do 28. února 2023 (medián doby sledování 6,4 měsíce).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po základním očkování. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let po posilovací dávce byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 30 %), bolest hlavy (> 20 %), myalgie, zimnice a zarudnutí a otok v místě injekce (> 10 %).

Dospívající ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V analýze dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 90 %), únava a bolest hlavy (> 70 %), myalgie a zimnice (> 40 %), artralgie a pyrexie (> 20 %).

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 účastníkům 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 odslepení 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.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu \geq 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie (> 30 %), zimnice a artralgie (> 20 %).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu \geq 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Kojenci ve věku 6 až 23 měsíců – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 6 (fáze 3) byla 39 účastníkům ve věku 6 až 23 měsíců, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu), a to 2,1 až 8,6 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,7 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 6 až 23 měsíců byly podrážděnost (> 20 %), snížená chuť k jídlu (> 10 %) a ospalost (> 10 %).

Děti ve věku 2 až 4 roky – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 6 (fáze 3) byla 124 účastníkům ve věku 2 až 4 roky, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu), a to 2,2 až 8,6 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,8 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 2 až 4 roky byly bolest v místě injekce (> 30 %) a únava (> 20 %).

Děti ve věku 5 až 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 6 (fáze 3) byla 113 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů), a to 2,6 až 8,5 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,6 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 5 až 11 let byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 40 %), bolest hlavy (> 20 %) a bolest svalů (> 10 %).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 5 (fáze 2/3) byla 107 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 313 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 306 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů), a to 5,4 až 16,9 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,5 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 12 let a starších byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 40 %), bolest svalů (> 20 %), zimnice (> 10 %) a bolest kloubů (> 10 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a po uvedení na trh u osob ve věku 6 měsíců 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 a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z klinických studií a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 6 měsíců a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka ⁱ , pruritus, urtikarie, angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu ^j
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Podrážděnost ^k

	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy; ospalost ^k
	Méně časté	Závrat ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ^l
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; citlivost v místě injekce ^k ; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce ^h
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^e

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek (≤ 0,9 %) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkovaná.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkovaných osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Zarudnutí v místě injekce se vyskytovalo s vyšší frekvencí (velmi častou) u 5 účastníků ve věku 6 měsíců až 11 let.
- Kategorie frekvence pro vyrážku byla častá u účastníků ve věku 6 až 23 měsíců.
- Kategorie frekvence pro sníženou chuť k jídlu byla velmi častá u účastníků ve věku 6 až 23 měsíců.
- Podrážděnost, citlivost v místě injekce a ospalost se vztahují k účastníkům ve věku 6 až 23 měsíců.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#) 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Imunogenicitu u kojenců a dětí ve věku 6 měsíců až 4 roky – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 6 vyplývá, že 60 účastníkům ve věku 6 měsíců až 4 roky, kteří již dříve dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro disperzi, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu). Výsledky zahrnují údaje o imunogenicitě ze srovnávací podskupiny účastníků ve věku 6 měsíců až 4 roky ve studii 3, kterým byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro disperzi.

Po uplynutí 1 měsíce po podání posilovací dávky (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu) vyvolala posilovací dávka vyšší neutralizační titry specifické pro variantu Omikron BA.4-5 (bez ohledu na stav infekce SARS-CoV-2 ve výchozím stavu), než byly titry ve srovnávací skupině, již byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro disperzi. Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu) rovněž vyvolala podobné titry specifické pro referenční kmeny, jako tomu bylo u titrů ve srovnávací skupině.

Výsledky imunogenicity vakcíny po posilovací dávce u účastníků ve věku 6 měsíců až 4 roky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Geometrický průměrný titr – podskupina ve studii 6 – účastníci s důkazem infekce nebo bez něj – věk 6 měsíců až 4 roky – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Věková skupina	Časový bod odběru vzorku ^a	Skupiny podle vakcíny (dle přiřazení/randomizace)			
			Studie 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrogramu 4. dávka a 1 měsíc po 4. dávce		Studie 3 Comirnaty 3 mikrogramy 3. dávka a 1 měsíc po 3. dávce	
			n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^d	6 měsíců až 4 roky	Před očkováním	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 měsíc	58	1 695,2 (1 151,8; 2 494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	6 měsíců až 4 roky	Před očkováním	57	2 678,1 (1 913,0; 3 749,2)	53	776,8 (536,4; 1 125,0)
		1 měsíc	58	9 733,0 (7 708,2; 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4; 11 356,8)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).

Imunogenicitu u dětí ve věku 5 až 11 let (tj. 5 až méně než 12 let věku) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 6 vyplývá, že 103 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Výsledky zahrnují údaje o imunogenicitě ze srovnávací podskupiny účastníků ve věku 5 až 11 let ve studii 3, kterým byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 57,3 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kteří dostali čtvrtou dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, a 58,4 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kterým byla podána třetí dávka vakcíny Comirnaty.

Imunitní odpověď 1 měsíc po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zpravidla vyvolala podobné neutralizační titry specifické pro variantu Omikron BA.4/BA.5, jako tomu bylo ve srovnávací skupině, jíž byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rovněž vyvolala podobné titry specifické pro referenční kmene, jako tomu bylo u titrů ve srovnávací skupině.

Výsledky imunogenicity vakcíny po posilovací dávce u účastníků ve věku 5 až 11 let jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3. Studie 6 – poměr geometrických průměrů a geometrický průměrný titr – účastníci s důkazem infekce nebo bez něj – 5 až 11 let věku – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Skupiny podle vakcíny (dle přiřazení/randomizace)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramů 4. dávka a 1 měsíc po 4. dávce		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogramů 3. dávka a 1 měsíc po 3. dávce		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramů
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titr) ^e	Před očkováním	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 měsíc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^e	Před očkováním	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 měsíc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS pro daný test a příslušných CI na základě analýzy logaritmičky transformovaných výsledků testu pomocí lineárního regresního modelu s logaritmičky transformovanými hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu, stavem infekce po uplynutí výchozího stavu a skupinami podle vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).

Imunogenicita u účastníků ve věku 12 let a starších – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 5 vyplývá, že 105 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 297 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 286 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 75,2 % účastníků ve věku 12 až 17 let, 71,7 % účastníků ve věku 18 až 55 let a 61,5 % účastníků ve věku 56 let a starších.

Analýzy 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti variantě Omikron BA.4-5 a proti referenčnímu kmenu u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, srovnávající tyto účastníky s podskupinou účastníků ze studie 4, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty, prokázaly na základě poměru geometrických průměrů (GMR) superioritu vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad vakcínou Comirnaty, její non-inferioritu na základě rozdílu četnosti sérologických odpovědí ve vztahu k odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5 a non-inferioritu imunitní odpovědi proti referenčnímu kmenu na základě GMR (tabulka 4).

Analýzy NT50 proti variantě Omikron BA.4/BA.5 u účastníků ve věku 18 až 55 let a u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, prokázaly u účastníků ve věku 18 až 55 let (ve srovnání s účastníky ve

věku 56 let a staršími) non-inferioritu odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5, a to jak u GMR, tak u rozdílu četnosti sérologických odpovědí (tabulka 4).

U účastníků, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka), studie rovněž hodnotila hladinu NT50 proti variantě Omikron BA.4-5 viru SARS-CoV-2 a referenčním kmenům před očkováním a 1 měsíc po očkování (tabulka 5).

Tabulka 4. Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ze studie 5 a Comirnaty z podskupiny ve studii 4 – účastníci s důkazem infekce virem SARS-CoV-2 nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenitou

Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	≥ 56 let věku 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 (titr) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín ≥ 56 let věku
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	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)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4násobného zvýšení od výchozího stavu. Pokud je hodnota z výchozího stavu pod LLOQ, výsledek testu po očkování ve výši ≥ 4 × LLOQ se pokládá za sérologickou odpověď.

- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů

- a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS a příslušných CI na základě analýzy logaritmičticky transformovaných neutralizačních titrů pomocí lineárního regresního modelu s hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu (logaritmičká stupnice) a skupinami podle věku nebo vakcíny jako kovariátami.
 - Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67.
 - Superiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 1.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
 - N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před absolvováním očkování, tak v daném časovém bodě odběru vzorku. Tato hodnota je denominátorem pro výpočet procent.
 - n = počet účastníků se sérologickou odpovědí v daném testu a v daný časový bod odběru vzorku.
 - Přesný 2stranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
 - Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech.
 - Dvoustranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, stratifikovaný podle kategorie neutralizačního titru ve výchozím stavu ($<$ medián, \geq medián). Medián neutralizačních titrů ve výchozím stavu byl vypočten na základě souhrnných údajů ze 2 srovnávaných skupin.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí > -10 %.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí > -5 %.

Tabulka 5. Geometrický průměr titrů – podskupiny ve studii 5 s vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 –před posilovací dávkou (čtvrtá dávka) a 1 měsíc po jejím podání – účastníci ve věku 12 let a starší – s důkazem infekce nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 až 17 let věku		18 až 55 let věku		56 let věku a starší	
		n^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n^b	GMT ^c (95% CI ^e)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 měsíc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 měsíc	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)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4-5).

Vakcína Comirnaty

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 původně registrované 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 6.

Tabulka 6. 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 virem SARS-CoV-2 *			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 n^a = 18 198 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo n^a = 18 325 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	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 virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus 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 osoborocích 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 7.

Tabulka 7. 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 n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	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	98	94,1

	0,994 (3 350)	0,966 (3 379)	(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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 8), 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 8. 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 osoborocích 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 osoborocích 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 úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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 noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Účinnost a imunogenicita 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.

Úvodní deskriptivní výsledky účinnosti vakcíny u dětí ve věku 5 až 11 let bez známek předchozí infekce virem SARS-CoV-2 jsou uvedeny v tabulce 9. 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 9. 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 n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo N^a = 663 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Účinnost vakcíny % (95% CI)
Děti ve věku 5 až 11 let	3 0,322 (1 273)	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

- N = počet účastníků v dané skupině.
- n¹ = počet účastníků splňujících definici cílového ukazatele.
- Celková doba sledování v 1 000 osoborocích 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.
- n² = počet účastníků s rizikem pro daný cílový ukazatel.

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny předem specifikované analýzy účinnosti řízené hypotézou, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V analýze účinnosti ve studii 3, provedené u dětí ve věku 5 až 11 let bez průkazu prodělané infekce, se u 2 703 účastníků, kterým byla podána vakcína, vyskytlo 10 případů a u 1 348 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta delta, je 88,2 % (95% interval spolehlivosti 76,2; 94,7). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu došlo u 3 018 těch, kterým byla podána vakcína, k 12 případům a u 1 511 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti je 85,7 % (95% interval spolehlivosti 72,4; 93,2).

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 (děti – mladí dospělí), byl 0,0 % (2stranný 95% CI: -2,0 %; 2,2 %). Tyto informace jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10. 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 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 přemostění ^e (A/N)
Geometrický průměrný 50% neutralizační titer^f (GMT^e)	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 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 titrů 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 titrů (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 vzájemně zředění séra, při kterém je neutralizováno 50 % viru.
- n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.
- Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
- Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- Imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi je deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl sérologické odpovědi větší než 10,0 %.

Imunogenicita u dětí ve věku od 5 do 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce
 Posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla ve studii 3 podána 401 náhodně vybraným účastníkům. Účinnost posilovací dávky ve věku 5 až 11 let je odvozena z údajů o imunogenicitě. Imunogenicita byla hodnocena podle NT50 u referenčního kmene SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analýzy NT50 za 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání se stavem před posilovací dávkou prokázaly podstatné zvýšení GMT u jedinců ve věku od 5 do 11 let včetně, kteří neměli sérologický ani virologický průkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po 2. dávce a po posilovací dávce. Tato analýza je shrnuta v tabulce 11.

Tabulka 11. Souhrn geometrického průměru titrů – NT50 – účastníci bez průkazu infekce – fáze 2/3 – soubor imunogenicity – věk 5 až 11 let včetně – populace hodnotitelná na imunogenicitu

	Časový bod odběru ^a		
	1 měsíc po posilovací dávce (n ^b = 67)	1 měsíc po 2. dávce (n ^b = 96)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po 2. dávce
Test	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizační test - NT50 (titr)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = geometrický průměr poměrů; GMT = geometrický průměr titrů; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; virus SARS-CoV-2 = těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- n = počet účastníků s platnými a konečnými výsledky testu pro specifický test v časovém bodě podání dávky/odběru.
- GMT a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozložení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na

0,5 × LLOQ.

- d. GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmu títů (1 měsíc po posilovací dávce minus 1 měsíc po 2. dávce) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).

Účinnost a imunogenicita základního očkování 3 dávkami u dětí ve věku od 6 měsíců do 4 let

Analýza účinnosti ve studii 3 byla provedena v rámci kombinované populace účastníků ve věku od 6 měsíců do 4 let na základě potvrzených případů mezi 873 účastníky ve skupině očkované mRNA vakcínou proti onemocnění COVID-19 a 381 účastníky ve skupině, která obdržela placebo (poměr randomizace 2 : 1), kteří během zaslepeného období sledování, když byla převládající variantou SARS-CoV-2 v populaci varianta Omikron (BA.2), obdrželi všechny 3 dávky hodnocené intervence (datum konce sběru dat 17. června 2022).

Výsledky účinnosti vakcíny po 3. dávce u účastníků ve věku od 6 měsíců do 4 let jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 3. dávce – zaslepené období sledování – účastníci bez průkazu infekce před 7 dny po 3. dávce – fáze 2/3 – účastníci ve věku od 6 měsíců do 4 let – populace hodnotitelná pro účinnost (3 dávky)

První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 3. dávce u účastníků bez průkazu prodělané infekce SARS-CoV-2*			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 3 µg/dávku N ^a = 873 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 381 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Účinnost vakcíny % (95% CI ^e)
6 měsíců až 4 roky ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 až 4 roky	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 měsíců až 23 měsíců	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Zkratky: NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2; VE = účinnost vakcíny.

* Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz (dříve než 7 dnů po obdržení 3. dávky) prodělané infekce SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní při návštěvách v rámci studie při 1. dávce, 1 měsíc po 2. dávce (je-li to relevantní) a při 3. dávce (je-li to relevantní), virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr] při návštěvách v rámci studie při 1. dávce, 2. dávce a 3. dávce a měli negativní výsledek NAAT [nosní výtěr] při jakékoli neplánované návštěvě do 7 dnů po obdržení 3. dávky) a neměli v anamnéze žádné onemocnění COVID-19.

- N = Počet účastníků ve specifikované skupině.
- n¹ = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osoborocích 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 3. dávce do konce období sledování.
- Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- Dvoustranný 95% interval spolehlivosti (CI) pro účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené podle doby sledování.

Účinnost vakcíny u účastníků s prodělanou infekcí SARS-CoV-2 nebo bez ní byla podobná jako u účastníků bez prodělané infekce SARS-CoV-2.

Kritéria závažného onemocnění COVID-19 (jak je popsáno v protokolu podle definice FDA a upraveno pro děti) byla splněna u 12 případů (8 z nich dostalo vakcínu mRNA proti onemocnění COVID-19 a 4 placebo) mezi účastníky ve věku od 6 měsíců do 4 let. Mezi účastníky ve věku 6 měsíců až 23 měsíců věku byla splněna kritéria závažného onemocnění COVID-19 u 3 případů

(2 z nich dostali vakcínu mRNA proti onemocnění COVID-19 a 1 placebo).

Byly provedeny analýzy imunogenicity u 82 účastníků studie 3 v podskupině s imunologickým přemostěním ve věku od 6 do 23 měsíců a u 143 účastníků studie 3 ve věku od 2 do 4 let bez průkazu infekce až do 1 měsíce po podání 3. dávky (datum konce sběru dat 29 dubna 2022).

Byly porovnány 50% neutralizační titry protilátek (NT50) proti SARS-CoV-2 mezi účastníky v podskupině s imunogenicitou fáze 2/3 ve věku od 6 do 23 měsíců a ve věku od 2 do 4 let ze studie 3 1 měsíc po absolvování 3dávkového základního očkovacího schématu a účastníky v náhodně vybrané podskupině ze studie 2 fáze 2/3 ve věku 16 až 25 let 1 měsíc po absolvování 2dávkového základního očkovacího schématu. Tyto neutralizační titry byly stanoveny pomocí mikroneutralizačního testu u referenčního kmene (USA_WA1/2020).

Primární analýzy imunologického přemostění porovnávaly geometrické průměry titrů (s využitím geometrického průměru poměrů [GMR]) a četnost sérologické odpovědi (definované jako dosažení ≥ 4 násobného nárůstu SARS-CoV-2 NT50 oproti výchozí hodnotě před podáním 1. dávky) u populace hodnotitelné na imunogenicitu bez průkazu prodělané infekce SARS-CoV-2 až do 1 měsíce po podání 3. dávky v případě účastníků ve věku od 6 do 23 měsíců a ve věku od 2 do 4 let a až do 1 měsíce po podání 2. dávky v případě účastníků ve věku 16 až 25 let. U obou věkových skupin byla splněna předem stanovená kritéria imunologického přemostění jak pro poměr geometrického průměru (GMR), tak pro rozdíl sérologických odpovědí (tabulka 13).

Tabulka 13. GMT SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíly v procentuálních počtech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po absolvování očkovacího schématu – podskupina s imunologickým přemostěním – účastníci ve věku od 6 měsíců do 4 let věku (studie 3) 1 měsíc po podání 3. dávky a účastníci ve věku od 16 do 25 let (studie 2) 1 měsíc po podání 2. dávky – bez průkazu infekce SARS-CoV-2 – populace s hodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2 (NT50) – GMT 1 měsíc po očkovacím schématu							
Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr) ^e							
Věk	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 měsíc po 3. dávce)	Věk	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 měsíc po 2. dávce)	Věk	GMR ^{c,d} (95% CI)
2 až 4 roky	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 až 25 let	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 až 4 roky / 16 až 25 let	1,30 (1,13; 1,50)
6 měsíců až 23 měsíců	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 až 25 let	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 měsíců až 23 měsíců / 16 až 25 let	1,19 (1,00; 1,42)
Rozdíl v procentuálních počtech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkovacím schématu							
Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr) ^e							
Věk	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 měsíc po 3. dávce)	Věk	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 měsíc po 2. dávce)	Věk	Rozdíl v četnostech sérologické odpovědi v % ^h (95% CI ^j)
2 až 4 roky	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 až 25 let	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 až 4 roky / 16 až 25 let	1,2 (1,5; 4,2)
6 měsíců až 23 měsíců	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 až 25 let	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 měsíců až 23 měsíců / 16 až 25 let	1,2 (3,4; 4,2)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrického průměru; GMT = titer geometrického

průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz [(odběr krve do 1 měsíce po podání 2. dávky (studie 2) nebo 1 měsíc po podání 3. dávky (studie 3)] prodělané infekce virem SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní při podání 1. dávky, 3. dávky (studie 3) a 1 měsíc po podání 2. dávky (studie 2) nebo 1 měsíc po podání 3. dávky (studie 3) a virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr] při návštěvách s podáním 1. dávky, 2. dávky a 3. dávky (studie 3) a měli negativní NAAT (nosní výtěr) při kterékoli neplánované návštěvě do 1 měsíce po odběru krve po 2. dávce (studie 2) nebo 1 měsíc po odběru krve po 3. dávce (studie 3)] a neměli v anamnéze žádné onemocnění COVID-19.

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.

- a. N = Počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testů pro daný test v daném časovém bodě dávky / odběru vzorků pro GMT a počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testů pro daný test jak ve výchozím stavu, tak v daném časovém bodě dávky / odběru vzorků pro četnost sérologické odpovědi.
- b. GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- c. GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmu titrů (mladší věková skupina minus věk 16–25 let) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).
- d. Pro každou mladší věkovou skupinu (2–4 roky, 6–23 měsíců) je imunologické přemostění podle GMT deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR větší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
- e. 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.
- f. n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.
- g. Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- h. Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
- i. Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen na rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- j. Pro každou mladší věkovou skupinu (2 až 4 roky, 6 až 23 měsíců) je imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi deklarováno, pokud je dolní hranice dvoustranného 95% CI pro rozdíl v podílech větší než -10,0 % za předpokladu, že byla splněna kritéria imunologického přemostění na základě GMR.

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).

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

2 roky 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 2 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 2 roků 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 8 °C až 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%), která zahrnuje až 6 hodin transportu. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba 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

0,4 ml koncentrátu pro disperzi v číré vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a hnědočerveným odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 dávek, viz bod 6.6.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **hnědočervené plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu/dávku koncentrát pro injekční disperzi)** (kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 2 hodiny. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.

- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.
- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce **2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)** za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.
- Nasátím 2,2 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **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 dávek 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 Original/Omicron BA.4-5 pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky.
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/1/20/1528/017

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze v předplněné injekční stříkačce
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku nebo jednodávkovou předplněnou injekční stříkačku. Jednodávková injekční lahvička a vícedávková injekční lahvička mají šedé víčko. Před použitím neřed'te.

Tabulka 1. Kvalitativní a kvantitativní složení Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku

Forma přípravku	Obal	Počet dávek v obalu (viz bod 4.2 a 4.6)	Obsah v jedné dávce
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze	Jednodávková injekční lahvička	1 dávka 0,3 ml	Jedna dávka (0,3 ml) obsahuje 30 mikrogramů raxtozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).
	Vícedávková injekční lahvička (2,25 ml)	6 dávek po 0,3 ml	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze v předplněné injekční stříkačce	Předplněná injekční stříkačka	1 dávka 0,3 ml	

Raxtozinameran 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 (Omicron XBB.1.5).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční disperze.

Vakcína je bílá až téměř bílá zmrazená disperze (pH: 6,9–7,9).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u osob ve věku 12 let a starších.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Osoby ve věku 12 let a starší

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku se podává intramuskulárně jako jedna dávka 0,3 ml osobám ve věku 12 let a starším bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.4 a 5.1).

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 12 let a starší

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Starší populace

U osob ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze se podává intramuskulárně (viz bod 6.6). Před použitím neředíte.

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.

Jednodávkové injekční lahvičky

Jednodávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahují 1 dávku vakcíny 0,3 ml.

- Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny Comirnaty.
- Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

Vícedávkové injekční lahvičky

Vícedávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahují 6 dávek po 0,3 ml vakcíny. K získání 6 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 šesté dávky z jedné injekční lahvičky. Bez ohledu na typ injekční stříkačky a jehly:

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml,

- injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

Předplněné injekční stříkačky

- Každá jednodávková předplněná injekční stříkačka Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahuje 1 dávku 0,3 ml vakcíny.
- Nasad'te jehlu vhodnou pro intramuskulární injekci a podejte celý objem.

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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotníci pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkování jedinci (včetně rodičů nebo 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.

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

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, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkováné 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 Omicron XBB.1.5 může být u imunokompromitovaných osob nižší.

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 Omicron XBB.1.5 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po absolvování očkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během těhotenství.

Velké množství observačních dat od těhotných žen očkovaných původně registrovanou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru ale neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Na základě údajů dostupných u jiných variant vakcín lze vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 v těhotenství podávat.

Kojení

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během kojení.

Systémová expozice vakcíně je ale u kojící matky zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky na kojence/novorozence (skrze mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování původně registrovanou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 lze během kojení podávat.

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 Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 se odvozuje od bezpečnostních údajů předchozích vakcín Comirnaty.

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů

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 původně registrované vakcíny Comirnaty 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 odslepení 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 dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 90 %), únava a bolest hlavy (> 70 %), myalgie a zimnice (> 40 %), artralgie a pyrexie (> 20 %).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu ≥ 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie (> 30 %), zimnice a artralgie (> 20 %).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším

zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po následných posilovacích dávkách

Bezpečnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 12 let a starších je odvozena od údajů o bezpečnosti ze studií posilovací dávky vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 18 let a starších.

Podmnožina 325 dospělých ve věku 18 až ≤ 55 let, kteří dokončili očkování třemi dávkami vakcíny Comirnaty, obdržela posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty 90 až 180 dnů po podání 3. dávky. Účastníci, kteří obdrželi posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty, měli medián sledování do dne ukončení sběru dat 11. března 2022 nejméně 1,4 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími účinky u těchto účastníků byly bolest v místě injekce (> 70 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie a zimnice (> 20 %) a artralgie (> 10 %).

V podmnožině ze studie 4 (3. fáze) obdrželo 305 dospělých ve věku > 55 let, kteří dokončili očkování třemi dávkami vakcíny Comirnaty, posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty 5 až 12 měsíců po podání 3. dávky. Účastníci, kteří obdrželi posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcíny Comirnaty, měli medián sledování do dne ukončení sběru dat 16. května 2022 nejméně 1,7 měsíce. Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty byl podobný profilu zjištěnému po posilovací dávce (třetí dávce) vakcíny Comirnaty. U účastníků ve věku vyšším než 55 let byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě injekce (> 50 %), únava (> 40 %), bolest hlavy (> 20 %), myalgie a zimnice (> 10 %).

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy (viz bod 5.1).

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 5 (fáze 2/3) byla 107 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 313 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 306 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů), a to 5,4 až 16,9 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,5 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 12 let a starších byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 40 %), bolest svalů (> 20 %), zimnice (> 10 %) a bolest kloubů (> 10 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 12 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 2. Nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z klinických studií a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 12 let a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ^h
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie ($< 2,8\%$) než po podání primárních dávek ($\leq 0,9\%$) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkována.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkových osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

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)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	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		Závrať ^d ; Letargie	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c		Parestezie ^d ; hypestezie ^d
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			
Poruchy reprodukčního systému a prsu						Silné menstruační krvácení ^h
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě injekce; únavy; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce	Zarudnutí v místě injekce	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce			Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek (≤ 0,9 %) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkovaná.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkovaných osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#) 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Imunogenicitu u účastníků ve věku 12 let a starších – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 5 vyplývá, že 105 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 297 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 286 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána

posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 75,2 % účastníků ve věku 12 až 17 let, 71,7 % účastníků ve věku 18 až 55 let a 61,5 % účastníků ve věku 56 let a starších.

Analýzy 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti variantě Omikron BA.4-5 a proti referenčnímu kmenu u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, srovnávající tyto účastníky s podskupinou účastníků ze studie 4, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty, prokázaly na základě poměru geometrických průměrů (GMR) superioritu vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad vakcínou Comirnaty, její non-inferioritu na základě rozdílu četnosti sérologických odpovědí ve vztahu k odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5 a non-inferioritu imunitní odpovědi proti referenčnímu kmenu na základě GMR (tabulka 3).

Analýzy NT50 proti variantě Omikron BA.4/BA.5 u účastníků ve věku 18 až 55 let a u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, prokázaly u účastníků ve věku 18 až 55 let (ve srovnání s účastníky ve věku 56 let a staršími) non-inferioritu odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5, a to jak u GMR, tak u rozdílu četnosti sérologických odpovědí (tabulka 3).

U účastníků, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka), studie rovněž hodnotila hladinu NT50 proti variantě Omikron BA.4-5 viru SARS-CoV-2 a referenčním kmenům před očkováním a 1 měsíc po očkování (tabulka 4).

Tabulka 3. Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ze studie 5 a Comirnaty z podskupiny ve studii 4 – účastníci s důkazem infekce virem SARS-CoV-2 nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	≥ 56 let věku 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 (titr) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín ≥ 56 let věku
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56	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)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení od výchozího stavu. Pokud je hodnota z výchozího stavu pod LLOQ, výsledek testu po očkování ve výši $\geq 4 \times$ LLOQ se pokládá za sérologickou odpověď.

- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS a příslušných CI na základě analýzy logaritmičtě transformovaných neutralizačních titrů pomocí lineárního regresního modelu s hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu (logaritmičká stupnice) a skupinami podle věku nebo vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta

- BA.4/BA.5).
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67.
 - Superiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 1.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
 - N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před absolvováním očkování, tak v daném časovém bodě odběru vzorku. Tato hodnota je denominátorem pro výpočet procent.
 - n = počet účastníků se sérologickou odpovědí v daném testu a v daný časový bod odběru vzorku.
 - Přesný 2stranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
 - Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech.
 - Dvoustranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, stratifikovaný podle kategorie neutralizačního titru ve výchozím stavu ($<$ medián, \geq medián). Medián neutralizačních titrů ve výchozím stavu byl vypočten na základě souhrnných údajů ze 2 srovnávaných skupin.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí $> -10\%$.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí $> -5\%$.

Tabulka 4. Geometrický průměr titrů – podskupiny ve studii 5 s vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 –před posilovací dávkou (čtvrtá dávka) a 1 měsíc po jejím podání – účastníci ve věku 12 let a starší – s důkazem infekce nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 až 17 let věku		18 až 55 let věku		56 let věku a starší	
		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 (titr) ^d	Před očkováním	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 měsíc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 měsíc	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)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4-5).

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů

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 původně registrované 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 5.

Tabulka 5. 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 virem SARS-CoV-2 *			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 n^a = 18 198 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo n^a = 18 325 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	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	5	100,0

	0,102 (774)	0,106 (785)	(-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 osoborocích 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 6.

Tabulka 6. 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 n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 7), 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 7: 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 kontrovaném 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 ^c)
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. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
 - b. n2 = 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 osoborocích 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 osoborocích 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 úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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 noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Imunogenita u účastníků ve věku 18 let a starších – po posilovací dávce

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty byla ve studii 2 založena na hodnocení 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). V této studii byla posilovací dávka podána 5 až 8 měsíců (medián 7 měsíců) po druhé dávce. Ve studii 2 prokázaly

analýzy NT50 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání s 1 měsícem po primární sérii u jedinců ve věku 18 až 55 let, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po posilovací vakcinaci, noninferioritu jak pro geometrický průměrný poměr (GMR), tak pro rozdíl v četnostech sérologické odpovědi. Sérologická odpověď u účastníka byla definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení NT50 oproti výchozímu stavu (před primární sérií). Tyto analýzy jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8. Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – srovnání GMT a četnosti sérologické odpovědi 1 měsíc po posilovací dávce a 1 měsíc po primární sérii – účastníci ve věku 18 až 55 let bez známek infekce do 1 měsíce po posilovací dávce* – populace s hodnotitelnou imunogenicitou po posilovací dávce[±]

	n	1 měsíc po posilovací dávce (95% CI)	1 měsíc po primární sérii (95% CI)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po primární sérii (97,5% CI)	Splnila cíl noninferiority (A/N)
Geometrický průměr 50% neutralizačního titru	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	A ^d
Četnost sérologické odpovědi (%) pro 50% neutralizační titr[†]	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)	A ⁱ

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrického průměru; GMT = titr geometrického průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2; A/N = ano/ne.

[†] NT50 SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí mikroneutralizačního testu viru SARS-CoV-2 mNeonGreen. 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 ředění séra, při kterém je neutralizováno 50 % viru.

* Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz (do 1 měsíce po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty) o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní a virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr]) a měli negativní NAAT (nosní výtěr) při jakékoli neplánované návštěvě do 1 měsíce po posilovací dávce.

[±] Všichni způsobilí účastníci, kteří dostali 2 dávky vakcíny Comirnaty podle původní randomizace, přičemž 2. dávku dostali v rámci předem definovaného časového období (během 19 až 42 dnů po 1. dávce), dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, měli alespoň 1 platný a určitelný výsledek imunogenicity po posilovací dávce z odběru krve v rámci příslušného časového období (během 28 až 42 dnů po posilovací dávce) a neměli žádné další důležité odchylky od protokolu podle rozhodnutí lékaře.

a. n = Počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu v obou časových bodech odběru vzorků v rámci stanoveného časového období.

b. GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.

c. GMR a 2stranné 97,5% CI byly vypočteny exponováním průměrných rozdílů logaritmu testu a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozdělení).

d. Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro GMR $> 0,67$ a bodový odhad GMR činí $\geq 0,80$.

e. n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test při výchozím stavu, 1 měsíc po 2. dávce a 1 měsíc po posilovací dávce v rámci stanoveného časového období. Tyto hodnoty jsou denominátory pro výpočty procent.

f. Počet účastníků se sérologickou odpovědí na daný test v daném časovém bodě odběru dávky / vzorku. Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.

g. Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (1 měsíc po posilovací dávce – 1 měsíc po 2. dávce).

h. Upravený dvoustranný Waldův CI pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.

i. Noninferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice dvoustranného 97,5% CI pro procentuální rozdíl > 10 %.

Relativní účinnost vakcíny u účastníků ve věku 16 let a starších – po posilovací dávce

Průběžná analýza účinnosti ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky provedené u přibližně 10 000 účastníků ve věku 16 let a starších, kteří byli zařazeni ze studie 2, hodnotila potvrzené případy onemocnění COVID-19 zjištěné nejméně 7 dní po vakcinaci posilovací dávkou až do dne ukončení sběru dat 5. října 2021, což představuje medián 2,5 měsíce následného sledování po posilovací dávce. Posilovací dávka byla podána 5 až 13 měsíců (medián 11 měsíců) po druhé dávce. Hodnocena byla účinnost vakcinace posilovací dávkou vakcíny Comirnaty po základním očkování ve srovnání se skupinou, jíž bylo v rámci posilovací dávky podáno placebo a jež dostala pouze základní očkování.

Informace o relativní účinnosti vakcíny u účastníků ve věku 16 let a starších bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2 uvádí tabulka 9. Relativní účinnost vakcíny u účastníků s důkazem předchozí infekce virem SARS-CoV-2 či bez takového důkazu byla 94,6 % (95% interval spolehlivosti 88,5 % až 97,9 %), podobně jako tomu bylo u účastníků bez důkazu předchozí infekce. Případy primárního onemocnění COVID-19, pozorované od 7 dní po podání posilovací dávky vakcíny, zahrnovaly 7 primárních případů ve skupině s vakcínou Comirnaty a 124 primárních případů ve skupině s placebem.

Tabulka 9. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny – účastníci ve věku 16 let a starší bez důkazu infekce – populace hodnotitelná pro účinnost

První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce u účastníků bez důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty n ^a = 4 695 Případy n ¹ ^b Doba sledování ^c (n ² ^d)	Placebo n ^a = 4 671 Případy n ¹ ^b Doba sledování ^c (n ² ^d)	Relativní účinnost vakcíny ^e % (95% CI ^f)
První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po posilovací dávce vakcíny	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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 sérologické nebo virologické důkazy (7 nebo více dnů před podáním posilovací dávky vakcíny) předcházející infekce virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus SARS-CoV-2 nedetekován pomocí testů NAAT [výtěr nosu] při návštěvě 1) a měli negativní NAAT (výtěr nosu) při jakékoli neplánované návštěvě před 7 dny po posilovací 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 osoborocích 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 posilovací dávce vakcíny do konce období sledování.
- n² = Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- Relativní účinnost vakcíny ve skupině s posilovací dávkou vakcíny Comirnaty ve srovnání se skupinou s placebem (bez posilovací dávky).
- Dvoustranný interval spolehlivosti pro relativní účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené vzhledem k době sledování.

Imunogenicitá posilovací dávky po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

Účinnost posilovací dávky vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů) u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), je odvozena z údajů o imunogenicitě z nezávislé otevřené klinické studie fáze 1/2 National Institutes of Health (NIH) (NCT04889209) provedené ve Spojených státech. V této studii dostali dospělí (věkové

rozmezí 19 až 80 let), kteří absolvovali primární vakcinaci vakcínou Moderna 100 mikrogramů v sérii 2 dávek (n = 51, průměrný věk 54 ± 17 let), jednorázovou dávkou vakcíny Janssen (n = 53, průměrný věk 48 ± 14 let) nebo vakcínou Comirnaty 30 mikrogramů v sérii 2 dávek (n = 50, průměrný věk 50 ± 18 let) nejméně 12 týdnů před zařazením do studie a kteří neuvedli žádnou anamnézu infekce virem SARS-CoV-2, posilovací dávku vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů). Posilovací dávka vakcíny Comirnaty vyvolala 36, 12 a 20násobné zvýšení GMR neutralizačních titrů po primárních dávkách vakcín Janssen, Moderna a Comirnaty, v uvedeném pořadí.

Heterologní posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla rovněž hodnocena ve studii CoV-BOOST (EudraCT 2021 002175-19), multicentrické, randomizované, kontrolované studii fáze 2 u třetí posilovací dávky vakcíny proti onemocnění COVID-19, ve které bylo 107 dospělých účastníků (medián věku 71 let, interkvartilové rozmezí 54 až 77 let) randomizováno nejméně 70 dní po podání 2 dávek vakcíny AstraZeneca proti onemocnění COVID-19. Po primární sérii vakcíny AstraZeneca proti onemocnění COVID-19 se násobná změna GMR NT50 neutralizačních protilátek proti pseudoviru (divoký typ) zvýšila 21,6násobně při heterologní posilovací dávce vakcíny Comirnaty (n = 95).

Imunogenicita u účastníků starších 55 let – po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů)

V dílčí analýze podmnožiny ze studie 4 (podstudie E) obdrželo 305 účastníků starších 55 let, kteří dokončili řadu 3 dávek vakcíny Comirnaty, jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcínu Comirnaty (30 mikrogramů) 5 až 12 měsíců po obdržení 3. dávky. Údaje o imunogenicitě pro podskupinu viz tabulka 7.

Imunogenicita u účastníků ve věku 18 až ≤ 55 let – po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty (30 mikrogramů)

V podstudii D [podmnožina ze studie 2 (3. fáze) a studie 4 (3. fáze)] obdrželo 325 účastníků ve věku 18 až ≤ 55 let, kteří dokončili řadu 3 dávek vakcíny Comirnaty, jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcínu Comirnaty (30 mikrogramů) 90 až 180 dnů po obdržení 3. dávky. Údaje o imunogenicitě pro podskupinu viz tabulka 10.

Tabulka 10. Souhrn údajů o imunogenicitě od účastníků studie C4591031, podstudie D (množina úplné rozšířené kohorty 2) a podstudie E (rozšířená kohorta – podmnožina imunogenicity), kteří obdrželi jako posilovací dávku (čtvrtou dávku) vakcínu Comirnaty 30 mikrogramů – účastníci bez průkazu infekce až do 1 měsíce po posilovací dávce – populace s hodnotitelnou imunogenicitou

	Dávka / čas odběru krevních vzorků ^a	Podstudie D (věk 18 až ≤ 55 let) Comirnaty 30 mikrogramů		Podstudie E (věk > 55 let) Comirnaty 30 mikrogramů	
		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titr)	1/před očkováním	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 měsíc	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – referenční kmen – NT50 (titr)	1/před očkováním	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 měsíc	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Četnost sérologické odpovědi 1 měsíc po 4. dávce		N ^c	n ^e (%) (95% CI ^f)	N ^c	n ^e (%) (95% CI ^f)
Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titr)	1/1 měsíc	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)

Analýza neutralizace SARS-CoV-2 – referenční kmen – NT50 (titr)	1/1 měsíc	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)
---	-----------	-----	-----------------------------	-----	-----------------------------

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = titr geometrického průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Medián doby od 3. dávky do 4. dávky vakcíny Comirnaty 30 mikrogramů je 4,0 měsíců pro podstudii D, kohortu 2 a 6,3 měsíců pro podstudii E, rozšířenou kohortu.

Poznámka: Plná rozšířená množina podstudie D = kohorta 2 bez ověřovací skupiny; podmnožina imunogenicity podstudie E = náhodný vzorek 230 účastníků v každé skupině vakcíny vybraných z rozšířené kohorty.

Poznámka: Účastníci, kteří neměli žádné sérologické nebo virologické důkazy (odběr vzorků krve dříve než 1 měsíc po studijní vakcinaci) předcházející infekce virem SARS-CoV-2 (tj. negativní výsledek N-binding protilátky [sérum] na návštěvách při studijní vakcinaci a za 1 měsíc po vakcinaci, negativní výsledek NAAT [stěr z nosu] na návštěvě se studijní vakcinací a jakékoliv neplánované návštěvě před odběrem vzorku krve 1 měsíc po studijní vakcinaci) a kteří neměli onemocnění COVID-19 ve zdravotní anamnéze, byli zařazeni do analýzy.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení NT50 oproti výchozímu stavu (před studijní vakcinací). Pokud je hodnota naměřená ve výchozím stavu pod hodnotou LLOQ, je považována za sérologickou odpověď naměřená hodnota po očkování $\geq 4 \times$ LLOQ.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před očkováním, tak i v daném časovém bodě odběru vzorků
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Počet účastníků se sérologickou odpovědí na daný test v daném časovém bodě odběru vzorku.
- Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.

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).

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.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvičky

Neotevřená injekční lahvička

Zmrazená injekční lahvička

18 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 buď při teplotě -90 °C až -60 °C nebo 2 °C až 8 °C .

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

Vícedávkové injekční lahvičky: Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C , lze balení obsahující 10 vícedávkových injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 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 18měsíční 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 mělo být již dříve aktualizováno tak, aby odpovídalo datu použitelnosti v chladu, a původní datum použitelnosti mělo být již dříve přeškrtnuto.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 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 během 10týdenní doby uchovávání při teplotě 2 °C a 8 °C.
- Údaje o stabilitě prokazují, 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.

Otevřená injekční lahvička

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 2 °C až 30 °C, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí rizika mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Předplněné injekční stříkačky

Ověřte si podmínky uchovávání uvedené pro předplněnou injekční stříkačku.

Zmrazené plastové předplněné injekční stříkačky

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

Zmrazené balení obsahující 10 předplněných injekčních lahviček lze rozmrazit v původní krabici při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 2 hodin nebo při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 60 minut.

Během 12měsíční doby použitelnosti lze rozmrazené (předtím zmrazené) předplněné injekční stříkačky uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů.

Rozmrazené (předtím zmrazené) plastové předplněné injekční stříkačky

10 týdnů uchovávání a transport při teplotě 2 °C až 8 °C během 12měsíční 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 mělo být již dříve aktualizováno tak, aby odpovídalo datu použitelnosti v chladu, a původní datum použitelnosti mělo být již dříve přeškrtnuto.

Rozmrazené předplněné injekční stříkačky lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C a lze s nimi manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po rozmrazení vakcína nesmí být znovu zmrazena.

Manipulace při teplotních výkyvech při uchovávání v chladničce

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

Pokud je jednotlivá zmrazená předplněná injekční stříkačka rozmrazena při pokojové teplotě (do 30 °C) mimo krabičku, nemá být už uchovávána a má být ihned použita.

Údaje o stabilitě prokazují, že předplněná injekční stříkačka je stabilní až 10 týdnů, je-li uchovávána při teplotě od -2 °C do 2 °C během 10týdenní doby uchovávání při teplotě 2 °C a 8 °C.

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 prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávková a vícedávková injekční lahvička

Dodává se v čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna vícedávková injekční lahvička (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Velikost balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček.

Velikost balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 nebo 195 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Předplněné injekční stříkačky

Plastové předplněné injekční stříkačky

Dodává se jako jednodávková předplněná injekční stříkačka (1ml dlouhá plastová injekční stříkačka z kopolymeru cyklického olefinu) s pístovou zátkou (syntetická brombutylová pryž) a s krytem hrotu (syntetická brombutylová pryž) bez jehly.

Velikost balení: 10 předplněných injekčních stříkaček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

Pokyny pro jednodávkové a vícedávkové injekční lahvičky

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **šedé plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogramů)/dávku injekční disperze** (12 let a starší).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.

- Pokud se 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. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
 - Jednodávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
 - Vícedávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
 - Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfni částice.
 - Po smíchání se má vakcína jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
 - Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže:
 - Jednodávkové injekční lahvičky
 - Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.
 - Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
 - Vícedávkové injekční lahvičky
 - Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.
 - Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
 - Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.
- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
 - Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
 - Zaznamenejte příslušné datum/čas na vícedávkovou injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, zlikvidujte.

Pokyny pro předplněné injekční stříkačky

Zmrazené plastové předplněné injekční stříkačky

- Zmrazené předplněné injekční stříkačky musí být před použitím úplně rozmrazené.
 - Balení 10 jednodávkových předplněných injekčních stříkaček lze rozmrazovat při teplotě 2 °C až 8 °C. Rozmrazení může trvat 2 hodiny.
 - Krabičku s 10 zmrazenými předplněnými injekčními stříkačkami lze také rozmrazovat po dobu 60 minut při pokojové teplotě (do 30 °C).
- Pokud je jednotlivá zmrazená předplněná injekční stříkačka rozmrazena při pokojové teplotě (do 30 °C) mimo krabičku, musí být ihned použita.
- Po přenesení předplněných injekčních stříkaček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabičce. Pokud je obdržíte při teplotě 2 °C až 8 °C, zkontrolujte, zda bylo aktualizováno datum použitelnosti.

- Rozmrazené (předtím zmrazené) předplněné injekční stříkačky mohou být uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Po rozmrazení nesmí být vakcína znovu zmrazena.
- Rozmrazené předplněné injekční stříkačky lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě od 8 °C do 30 °C a lze s nimi manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.
- Pomalým otáčením krytu proti směru hodinových ručiček odstraňte kryt hrotu. Neprotřepávejte. Nasadte jehlu vhodnou pro intramuskulární injekci a podejte celý objem.

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

Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/018

Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/019
EU/1/20/1528/020

Předplněné injekční stříkačky

EU/1/20/1528/025

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o vícedávkovou injekční lahvičku s oranžovým víčkem, 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 10 mikrogramů raxtozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Raxtozinameran je jednovláknová mediátorová (messenger) RNA (mRNA) s čepičkou na 5' konci vyráběná *in vitro* nebuděčnou transkripcí z příslušných maticí DNA a kódující spike (S) protein viru SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

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 Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku se podává intramuskulárně po naředění jako jedna dávka 0,2 ml dětem ve věku 5 až 11 let bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.4 a 5.1).

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkované, se má vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 5 let a starší

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku se má používat pouze u dětí ve věku od 5 do 11 let.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro kojence a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává intramuskulárně po naředění (viz bod 6.6).

Po naředění obsahují injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 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. Další dávka vakcíny nemá

být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkování 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.

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, parestezie, hypestezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkované 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 Omicron XBB.1.5 může být u imunokompromitovaných osob nižší.

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 Omicron XBB.1.5 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po absolvování očkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během těhotenství.

Velké množství observačních dat od těhotných žen očkovanych původní registrovanou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru ale neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Na základě údajů dostupných u jiných variant vakcíny lze vakcínou Comirnaty Omicron XBB.1.5 v těhotenství podávat.

Kojení

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během kojení.

Systémová expozice vakcíně Comirnaty je ale u kojící matky zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky vakcíny na kojence/novorozence (skrze mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování původně registrovanou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojenců/novorozenců. Vakcínou Comirnaty Omicron XBB.1.5 lze během kojení podávat.

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 Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 se odvozuje od bezpečnostních údajů předchozích vakcín Comirnaty.

Comirnaty

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 původně registrované vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů podána celkem 3 109 dětem ve věku 5 až 11 let a celkem 1 538 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 20. května 2022 bylo v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování sledováno 2 206 dětí (1 481 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 10 mikrogramů, a 725 dětí, kterým bylo podáno placebo) po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce. Hodnocení bezpečnosti ve studii 3 probíhá.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 5 až 11 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let, kterým byly podány 2 dávky, byly bolest v místě injekce ($> 80\%$), únava ($> 50\%$), bolest hlavy ($> 30\%$), zarudnutí a otok v místě injekce ($\geq 20\%$), myalgie, zimnice a průjem ($> 10\%$).

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

V podskupině účastníků studie 3 dostalo celkem 2 408 dětí ve věku 5 až 11 let posilovací dávku

vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů za nejméně 5 měsíců (rozmezí 5,3 až 19,4 měsíců) po dokončení základního očkování. Analýza podskupiny ve studii 3 fáze 2/3 je založena na údajích s datem ukončení sběru dat do 28. února 2023 (medián doby sledování 6,4 měsíce).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po základním očkování. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let po posilovací dávce byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 30 %), bolest hlavy (> 20 %), myalgie, zimnice a zarudnutí a otok v místě injekce (> 10 %).

Dospívající ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V analýze dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 90 %), únava a bolest hlavy (> 70 %), myalgie a zimnice (> 40 %), artralgie a pyrexie (> 20 %).

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 odslepení 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.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu ≥ 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie (> 30 %), zimnice a artralgie (> 20 %).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo

(5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19
V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Děti ve věku 5 až 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 6 (fáze 3) byla 113 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů), a to 2,6 až 8,5 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,6 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 5 až 11 let byly bolest v místě injekce ($> 60\%$), únava ($> 40\%$), bolest hlavy ($> 20\%$) a bolest svalů ($> 10\%$).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 5 (fáze 2/3) byla 107 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 313 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 306 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů), a to 5,4 až 16,9 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,5 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 12 let a starších byly bolest v místě injekce ($> 60\%$), únava ($> 50\%$), bolest hlavy ($> 40\%$), bolest svalů ($> 20\%$), zimnice ($> 10\%$) a bolest kloubů ($> 10\%$).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a po uvedení na trh vakcíny Comirnaty 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 a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z klinických studií a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 5 let a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrat ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ⁱ
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce ^h
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek ($\leq 0,9$ %) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkovaná.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkovaných osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Zarudnutí v místě injekce se vyskytovalo s vyšší frekvencí (velmi častou) u dětí ve věku 5 až 11 let.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo

o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#) 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Imunogenicitá u dětí ve věku 5 až 11 let (tj. 5 až méně než 12 let věku) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 6 vyplývá, že 103 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Výsledky zahrnují údaje o imunogenicitě ze srovnávací podskupiny účastníků ve věku 5 až 11 let ve studii 3, kterým byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 57,3 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kteří dostali čtvrtou dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, a 58,4 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kterým byla podána třetí dávka vakcíny Comirnaty.

Imunitní odpověď 1 měsíc po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zpravidla vyvolala podobné neutralizační titry specifické pro variantu Omikron BA.4/BA.5, jako tomu bylo ve srovnávací skupině, již byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rovněž vyvolala podobné titry specifické pro referenční kmene, jako tomu bylo u titrů ve srovnávací skupině.

Výsledky imunogenicity vakcíny po posilovací dávce u účastníků ve věku 5 až 11 let jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Studie 6 – poměr geometrických průměrů a geometrický průměrný titr – účastníci s důkazem infekce nebo bez něj – 5 až 11 let věku – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Skupiny podle vakcíny (dle přiřazení/randomizace)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramů 4. dávka a 1 měsíc po 4. dávce		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogramů 3. dávka a 1 měsíc po 3. dávce		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramů
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^e	Před očkováním	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 měsíc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^e	Před očkováním	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 měsíc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS pro daný test a příslušných CI na základě analýzy logaritmicky transformovaných výsledků testu pomocí lineárního regresního modelu s logaritmicky transformovanými hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu, stavem infekce po uplynutí výchozího stavu a skupinami podle vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).

Imunogeničita u účastníků ve věku 12 let a starších – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 5 vyplývá, že 105 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 297 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 286 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 75,2 % účastníků ve věku 12 až 17 let, 71,7 % účastníků ve věku 18 až 55 let a 61,5 % účastníků ve věku 56 let a starších.

Analýzy 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti variantě Omikron BA.4-5 a proti referenčnímu kmenu u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, srovnávající tyto účastníky s podskupinou účastníků ze studie 4, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty, prokázaly na základě poměru geometrických průměrů (GMR) superioritu vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad vakcínou Comirnaty, její non-inferioritu na základě rozdílu četnosti sérologických odpovědí ve vztahu k odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5 a non-inferioritu imunitní odpovědi proti referenčnímu kmenu na základě GMR (tabulka 3).

Analýzy NT50 proti variantě Omikron BA.4/BA.5 u účastníků ve věku 18 až 55 let a u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, prokázaly u účastníků ve věku 18 až 55 let (ve srovnání s účastníky ve věku 56 let a staršími) non-inferioritu odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5, a to jak u GMR, tak u rozdílu četnosti sérologických odpovědí (tabulka 3).

U účastníků, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka), studie rovněž hodnotila hladinu NT50 proti variantě Omikron BA.4-5 viru SARS-CoV-2 a referenčním kmenům před očkováním a 1 měsíc po očkování (tabulka 4).

Tabulka 3. Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ze studie 5 a Comirnaty z podskupiny ve studii 4 – účastníci s důkazem infekce virem SARS-CoV-2 nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	≥ 56 let věku 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 (titr) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín ≥ 56 let věku
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	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)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4násobného zvýšení od výchozího stavu. Pokud je hodnota z výchozího stavu pod LLOQ, výsledek testu po očkování ve výši ≥ 4 × LLOQ se pokládá za

sérologickou odpověď.

- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS a příslušných CI na základě analýzy logaritmicky transformovaných neutralizačních titrů pomocí lineárního regresního modelu s hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu (logaritmická stupnice) a skupinami podle věku nebo vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67.
- Superiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 1.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před absolvováním očkování, tak v daném časovém bodě odběru vzorku. Tato hodnota je denominátorem pro výpočet procent.
- n = počet účastníků se sérologickou odpovědí v daném testu a v daný časový bod odběru vzorku.
- Přesný 2stranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech.
- Dvoustranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, stratifikovaný podle kategorie neutralizačního titru ve výchozím stavu ($<$ medián, \geq medián). Medián neutralizačních titrů ve výchozím stavu byl vypočten na základě souhrnných údajů ze 2 srovnávaných skupin.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí > -10 %.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí > -5 %.

Tabulka 4. Geometrický průměr titrů – podskupiny ve studii 5 s vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 –před posilovací dávkou (čtvrtá dávka) a 1 měsíc po jejím podání – účastníci ve věku 12 let a starší – s důkazem infekce nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 až 17 let věku		18 až 55 let věku		56 let věku a starší	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 měsíc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 měsíc	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)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami

(původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4-5).

Vakcína Comirnaty

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 původně registrované 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 5.

Tabulka 5. 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 virem 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 virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus 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 osoborocích 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 6.

Tabulka 6. 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 n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 7), 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 7. 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^c)
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. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- b. n2 = 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 osoborocích 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 osoborocích 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 imunogenicita u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež

reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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 noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Účinnost a imunogenicita 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.

Úvodní deskriptivní výsledky účinnosti vakcíny u dětí ve věku 5 až 11 let bez známek předchozí infekce virem SARS-CoV-2 jsou uvedeny v tabulce 8. 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 8. 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 n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo N^a = 663 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Účinnost vakcíny % (95% CI)
Děti ve věku 5 až 11 let	3 0,322 (1 273)	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 osoborocích 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.

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny předem specifikované analýzy účinnosti řízené hypotézou, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V analýze účinnosti ve studii 3, provedené u dětí ve věku 5 až 11 let bez průkazu prodělané infekce, se u 2 703 účastníků, kterým byla podána vakcína, vyskytlo 10 případů a u 1 348 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta delta, je 88,2 % (95% interval spolehlivosti 76,2; 94,7). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu došlo u 3 018 těch, kterým byla podána vakcína, k 12 případům a u 1 511 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti je 85,7 % (95% interval spolehlivosti 72,4; 93,2).

Ve studii 3 prokázala analýza 50% neutralizačních títů 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 (děti – mladí dospělí), byl 0,0 % (2stranný 95% CI: -2,0 %; 2,2 %). Tyto informace jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9. Souhrn geometrického průměrného poměru pro 50% neutralizační tít 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 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 přemostění ^e (A/N)
Geometrický průměrný	1 měsíc po	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

50% neutralizační titr ^f (GMT ^c)	2. dávce				
	Časový bod ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Rozdíl % ⁱ (95% CI ^j)	Splnila cíl imunologického přemostění ^k (A/N)
Četnost sérologické odpovědi (%) pro 50% neutralizační titr ^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 titr; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NAAT = test amplifikace nukleových kyselin; NT50 = 50% neutralizační titr; 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 titrů 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 titrů (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.
- n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.
- Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
- Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- Imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi je deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl sérologické odpovědi větší než 10,0 %.

Imunogenicitu u dětí ve věku od 5 do 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce

Posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla ve studii 3 podána 401 náhodně vybraným účastníkům.

Účinnost posilovací dávky ve věku 5 až 11 let je odvozena z údajů o imunogenicitě. Imunogenicitu byla hodnocena podle NT50 u referenčního kmene SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analýzy NT50 za 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání se stavem před posilovací dávkou prokázaly podstatné zvýšení GMT u jedinců ve věku od 5 do 11 let včetně, kteří neměli sérologický ani virologický průkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po 2. dávce a po posilovací dávce. Tato analýza je shrnuta v tabulce 10.

Tabulka 10. Souhrn geometrického průměru titrů – NT50 – účastníci bez průkazu infekce – fáze 2/3 – soubor imunogenicity – věk 5 až 11 let včetně – populace hodnotitelná na imunogenicitu

Test	Časový bod odběru ^a		
	1 měsíc po posilovací dávce (n ^b = 67)	1 měsíc po 2. dávce (n ^b = 96)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po 2. dávce
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizační test - NT50 (titr)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = geometrický průměr poměrů; GMT = geometrický průměr titrů; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; virus SARS-CoV-2 = těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- n = počet účastníků s platnými a konečnými výsledky testu pro specifický test v časovém bodě podání dávky/odběru.
- GMT a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozložení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmů titrů (1 měsíc po posilovací dávce minus 1 měsíc po 2. dávce) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).

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).

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

18 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 18měsíční 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 odraželo datum použitelnosti v chladu, a původní datum použitelnosti má být přeškrtnuto.

Neotevřené injekční lahvičky lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 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%), která zahrnuje až 6 hodin transportu. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyločí 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 koncentráту pro disperzi v čiré vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a oranžovým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 dávek, viz bod 6.6.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **oranžové plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramů)/dávkou koncentrát pro injekční disperzi** (děti ve věku 5 až 11 let).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.
- 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.
- Nasátím 1,3 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **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 dávek 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 Omicron XBB.1.5 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/1/20/1528/021

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku injekční disperze mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku s modrým víčkem. Před použitím neředte.

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna vícedávková injekční lahvička (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,3 ml) obsahuje 10 mikrogramů raxtozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Raxtozinameran 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 (Omicron XBB.1.5).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční disperze.

Vakcína je čirá až lehce opalizující zmrazená disperze (pH: 6,9–7,9).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů dávku injekční disperze 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 věku)

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku injekční disperze se podává intramuskulárně jako jedna dávka 0,3 ml dětem ve věku 5 až 11 let bez ohledu na to, zda již dříve podstoupily očkování proti onemocnění COVID-19 (viz body 4.4 a 5.1).

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.55 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku 5 let a starší

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku se má používat pouze u dětí ve věku od 5 do 11 let.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro kojence a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku injekční disperze se podává intramuskulárně (viz bod 6.6). Před použitím neředte.

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.

Jednodávkové injekční lahvičky

Jednodávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahují 1 dávku vakcíny 0,3 ml.

- Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

Vícedávkové injekční lahvičky

Vícedávkové injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahují 6 dávek po 0,3 ml vakcíny. K získání 6 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 šesté dávky z jedné injekční lahvičky. Bez ohledu na typ injekční stříkačky a jehly:

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkováni jedinci (včetně rodičů nebo 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.

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, parestezie, hypostezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkovávané osoby je třeba informovat o tom, aby na případné symptomy upozornily očkovacího 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 Omicron XBB.1.5 může být u imunokompromitovaných osob nižší.

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 Omicron XBB.1.5 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po absolvování očkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během těhotenství nejsou k dispozici.

Nicméně velké množství observačních dat od těhotných žen očkovaných původně schválenou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo zvýšení nežádoucích výsledků těhotenství. Ačkoli údaje o výsledcích těhotenství po očkování během prvního trimestru jsou v současné době omezené, nebylo pozorováno zvýšené riziko potratu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Na základě dostupných údajů o jiných variantách vakcíny lze vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 v těhotenství podávat.

Kojení

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během kojení nejsou k dispozici.

Systémová expozice vakcíně je u kojící matky nicméně zanedbatelná, a proto nejsou očekávány žádné účinky na kojeného novorozence/kojence (skrže mateřské mléko). Observační údaje od žen, které po očkování původně schválenou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 lze během kojení podávat.

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 Omicron XBB.1.5 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 Omicron XBB.1.5 se odvozuje od bezpečnostních údajů předchozí vakcíny Comirnaty.

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 původně registrované vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů podána celkem 3 109 dětem ve věku 5 až 11 let a celkem 1 538 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 20. května 2022 bylo v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování sledováno 2 206 dětí (1 481 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 10 mikrogramů, a 725 dětí, kterým bylo podáno placebo) po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce. Hodnocení bezpečnosti ve studii 3 probíhá.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 5 až 11 let byl podobný jako

u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let, kterým byly podány 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 30 %), zarudnutí a otok v místě injekce (\geq 20 %), myalgie, zimnice a průjem (> 10 %).

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

V podskupině účastníků studie 3 dostalo celkem 2 408 dětí ve věku 5 až 11 let posilovací dávku vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů za nejméně 5 měsíců (rozmezí 5,3 až 19,4 měsíců) po dokončení základního očkování. Analýza podskupiny ve studii 3 fáze 2/3 je založena na údajích s datem ukončení sběru dat do 28. února 2024 (medián doby sledování 6,4 měsíce).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po základním očkování. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let po posilovací dávce byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 30 %), bolest hlavy (> 20 %), myalgie, zimnice a zarudnutí a otok v místě injekce (> 10 %).

Dospívající ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V analýze dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu \geq 4 měsíců po druhé dávce.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 90 %), únava a bolest hlavy (> 70 %), myalgie a zimnice (> 40 %), artralgie a pyrexie (> 20 %).

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 odslepení účastníků bylo celkem 25 651 (58,2 %) účastníků (13 031 Comirnaty a 12 620 placebo) ve věku 16 let a starších sledováno po dobu \geq 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.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu \geq 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie (> 30 %), zimnice a artralgie (> 20 %).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19
V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Děti ve věku 5 až 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 6 (fáze 3) byla 113 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů), a to 2,6 až 8,5 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,6 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 5 až 11 let byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 40 %), bolest hlavy (> 20 %) a bolest svalů (> 10 %).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 5 (fáze 2/3) byla 107 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 313 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 306 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů), a to 5,4 až 16,9 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,5 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 12 let a starších byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 40 %), bolest svalů (> 20 %), zimnice (> 10 %) a bolest kloubů (> 10 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a po uvedení vakcíny Comirnaty 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 a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z klinických studií a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 5 let a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, pruritus, urtikarie ^b , angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ⁱ
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce ^h
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

- U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie ($< 2,8\%$) než po podání primárních dávek ($\leq 0,9\%$) vakcíny.
- Kategorie frekvence pro urtikarii a angioedém byla vzácná.
- 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*.
- Nežádoucí účinek byl stanoven po registraci.
- Týká se končetiny/paže, do které byla daná osoba očkována.
- Vyšší frekvence pyrexie byla pozorována po druhé dávce v porovnání s první dávkou.
- Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy otoku obličeje u očkových osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- Zarudnutí v místě injekce se vyskytovalo s vyšší frekvencí (velmi častou) u dětí ve věku 5 až 11 let.
- Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže

určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#) 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Imunogenicita u dětí ve věku 5 až 11 let (tj. 5 až méně než 12 let věku) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 6 vyplývá, že 103 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Výsledky zahrnují údaje o imunogenicitě ze srovnávací podskupiny účastníků ve věku 5 až 11 let ve studii 3, kterým byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 57,3 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kteří dostali čtvrtou dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, a 58,4 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kterým byla podána třetí dávka vakcíny Comirnaty.

Imunitní odpověď 1 měsíc po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 zpravidla vyvolala podobné neutralizační titry specifické pro variantu Omikron BA.4/BA.5, jako tomu bylo ve srovnávací skupině, již byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rovněž vyvolala podobné titry specifické pro referenční kmene, jako tomu bylo u titrů ve srovnávací skupině.

Výsledky imunogenicity vakcíny po posilovací dávce u účastníků ve věku 5 až 11 let jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Studie 6 – poměr geometrických průměrů a geometrický průměrný titr – účastníci s důkazem infekce nebo bez něj – 5 až 11 let věku – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Skupiny podle vakcíny (dle přiřazení/randomizace)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramů 4. dávka a 1 měsíc po 4. dávce		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogramů 3. dávka a 1 měsíc po 3. dávce		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramů
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^e	Před očkováním	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 měsíc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^e	Před očkováním	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 měsíc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS pro daný test a příslušných CI na základě analýzy logaritmičticky transformovaných výsledků testu pomocí lineárního regresního modelu s logaritmičticky transformovanými hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu, stavem infekce po uplynutí výchozího stavu a skupinami podle vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).

Imunogenicitu u účastníků ve věku 12 let a starších – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 5 vyplývá, že 105 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 297 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 286 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 75,2 % účastníků ve věku 12 až 17 let, 71,7 % účastníků ve věku 18 až 55 let a 61,5 % účastníků ve věku 56 let a starších.

Analýzy 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti variantě Omikron BA.4-5 a proti referenčnímu kmenu u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, srovnávající tyto účastníky s podskupinou účastníků ze studie 4, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny

Comirnaty, prokázaly na základě poměru geometrických průměrů (GMR) superioritu vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad vakcínou Comirnaty, její non-inferioritu na základě rozdílu četnosti sérologických odpovědí ve vztahu k odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5 a non-inferioritu imunitní odpovědi proti referenčnímu kmenu na základě GMR (tabulka 3).

Analýzy NT50 proti variantě Omikron BA.4/BA.5 u účastníků ve věku 18 až 55 let a u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, prokázaly u účastníků ve věku 18 až 55 let (ve srovnání s účastníky ve věku 56 let a staršími) non-inferioritu odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5, a to jak u GMR, tak u rozdílu četnosti sérologických odpovědí (tabulka 3).

U účastníků, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka), studie rovněž hodnotila hladinu NT50 proti variantě Omikron BA.4-5 viru SARS-CoV-2 a referenčním kmenům před očkováním a 1 měsíc po očkování (tabulka 4).

Tabulka 3. Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ze studie 5 a Comirnaty z podskupiny ve studii 4 – účastníci s důkazem infekce virem SARS-CoV-2 nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) 1 měsíc po očkování									
Neutralizační test SARS-CoV-2	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín	
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	≥ 56 let věku 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 (titr) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f	
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g	
Rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování									
Neutralizační test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín ≥ 56 let věku	
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	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)		Rozdíl ^k (95% CI ^l)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^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	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4 násobného zvýšení od výchozího stavu. Pokud je hodnota z výchozího stavu pod LLOQ, výsledek testu po očkování ve výši $\geq 4 \times$ LLOQ se pokládá za sérologickou odpověď.

- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS a příslušných CI na základě analýzy logaritmičky transformovaných neutralizačních titrů pomocí lineárního regresního modelu s hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu (logaritmická stupnice) a skupinami podle věku nebo vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67.
- Superiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 1.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
- N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před absolvováním očkování, tak v daném časovém bodě odběru vzorku. Tato hodnota je denominátorem pro výpočet procent.
- n = počet účastníků se sérologickou odpovědí v daném testu a v daný časový bod odběru vzorku.
- Přesný 2stranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech.
- Dvoustranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, stratifikovaný podle kategorie neutralizačního titru ve výchozím stavu ($<$ medián, \geq medián). Medián neutralizačních titrů ve výchozím stavu byl vypočten na základě souhrnných údajů ze 2 srovnávaných skupin.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí $> -10 \%$.
- Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí $> -5 \%$.

Tabulka 4. Geometrický průměr titrů – podskupiny ve studii 5 s vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 –před posilovací dávkou (čtvrtá dávka) a 1 měsíc po jejím podání – účastníci ve věku 12 let a starší – s důkazem infekce nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 až 17 let věku		18 až 55 let věku		56 let věku a starší	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^d	Před očkovaním	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 měsíc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	Před očkovaním	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 měsíc	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)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru

- vzorků.
- c. GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
 - d. Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4-5).

Vakcína Comirnaty

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 původně registrované 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 5.

Tabulka 5. 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 virem 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 virem SARS-CoV-2 (tj. N-vazebná protilátka [sérum] negativní při návštěvě 1 a virus 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 osoborocích 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 6.

Tabulka 6. 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 n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 7), 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 7. 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^c)
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. n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- b. n2 = 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 osoborocích 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 osoborocích 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 imunogenicita u dospívajících ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež

reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 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 noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Účinnost a imunogenicita 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.

Úvodní deskriptivní výsledky účinnosti vakcíny u dětí ve věku 5 až 11 let bez známek předchozí infekce virem SARS-CoV-2 jsou uvedeny v tabulce 8. 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 8. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 2. dávce: bez důkazu 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 důkazu předchozí infekce virem SARS-CoV-2*			
	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 Dávka 10 mikrogramů/dávku N ^a = 1 305 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 663 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Účinnost vakcíny % (95% CI)
Děti ve věku 5 až 11 let	3 0,322 (1 273)	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 důkaz 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 osoborocích 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. n_2 = počet účastníků s rizikem pro daný cílový ukazatel.

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny předem specifikované analýzy účinnosti řízené hypotézou, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V analýze účinnosti ve studii 3, provedené u dětí ve věku 5 až 11 let bez důkazu prodělané infekce, se u 2 703 účastníků, kterým byla podána vakcína, vyskytlo 10 případů a u 1 348 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta delta, je 88,2 % (95% interval spolehlivosti 76,2; 94,7). U účastníků s důkazem prodělané infekce nebo bez tohoto důkazu došlo u 3 018 těch, kterým byla podána vakcína, k 12 případům a u 1 511 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti je 85,7 % (95% interval spolehlivosti 72,4; 93,2).

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 důkazy o prodělané infekci virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po podání 2. dávky, což splňuje předem stanovená kritéria imunologického přemostění jak pro poměr geometrických průměrů (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 (děti – mladí dospělí), byl 0,0 % (2stranný 95% CI: -2,0 %; 2,2 %). Tyto informace jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9. 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 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 přemostění ^e (A/N)
Geometrický průměrný 50%	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

neutralizační titr ^f (GMT ^c)					
	Časový bod ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Rozdíl % ⁱ (95% CI ^j)	Splnila cíl imunologické ho přemostění ^k (A/N)
Četnost sérologické odpovědi (%) pro 50% neutralizační titr ^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 = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NAAT = test amplifikace nukleových kyselin; NT50 = 50% neutralizační titr; 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 titrů 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 titrů (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.
- n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.
- Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
- Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- Imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi je deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl sérologické odpovědi větší než 10,0 %.

Imunogenicita u dětí ve věku od 5 do 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce

Posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla ve studii 3 podána 401 náhodně vybraným účastníkům. Účinnost posilovací dávky ve věku 5 až 11 let je odvozena z údajů o imunogenicitě. Imunogenicita byla hodnocena podle NT50 u referenčního kmene SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analýzy NT50 za 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání se stavem před posilovací dávkou prokázaly podstatné zvýšení GMT u jedinců ve věku od 5 do 11 let včetně, kteří neměli sérologický ani virologický důkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po 2. dávce a po posilovací dávce. Tato analýza je shrnuta v tabulce 10.

Tabulka 10. Souhrn geometrického průměru titrů – NT50 – účastníci bez důkazu infekce – fáze 2/3 – soubor imunogenicity – věk 5 až 11 let včetně – populace hodnotitelná na imunogenicitu

Test	Časový bod odběru ^a		
	1 měsíc po posilovací dávce (n ^b = 67)	1 měsíc po 2. dávce (n ^b = 96)	1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po 2. dávce
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralizační test – NT50 (titr)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; virus SARS-CoV-2 = těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- n = počet účastníků s platnými a konečnými výsledky testu pro specifický test v časovém bodě podání dávky/odběru.
- GMT a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozložení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmů titrů (1 měsíc po posilovací dávce minus 1 měsíc po 2. dávce) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).

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).

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.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

Zmrazená injekční lahvička

18 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 buď při teplotě -90 °C až -60 °C nebo 2 °C až 8 °C.

Jednodávkové injekční lahvičky

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

Vícedávkové injekční lahvičky

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 vícedávkových injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 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 18měsíční 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 mělo být již dříve aktualizováno tak, aby odpovídalo datu použitelnosti v chladu, a původní datum použitelnosti mělo být již dříve přeškrtnuto.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 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 během 10týdenní doby uchovávání při teplotě 2 °C a 8 °C.
- Údaje o stabilitě prokazují, 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.

Otevřená injekční lahvička

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 2 °C až 30 °C, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí rizika 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 prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 disperze se dodává v čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a modrým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Jedna jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Jedna vícedávková injekční lahvička (2,25 ml) obsahuje 6 dávek po 0,3 ml, viz body 4.2 a 6.6.

Velikost balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček.

Velikost balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 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 před podáním

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **modré plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramů/dávku injekční disperze)** (děti ve věku 5 až 11 let).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.

- Pokud se 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. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
 - Jednodávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
 - Vícedávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchování při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
 - Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfni částice.
 - Po smíchání se má vakcína jevit jako čirá až lehce opalizující disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
 - Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže:
 - Jednodávkové injekční lahvičky
 - Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.
 - Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
 - Vícedávkové injekční lahvičky
 - Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.
 - Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
 - Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 pro děti ve věku 5 až 11 let.
- K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.
- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
 - Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
 - Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, 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

Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/022

Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/023

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ 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 Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Obal	Počet dávek v obalu (viz bod 4.2 a 4.6)	Obsah v jedné dávce
Vícedávková injekční lahvička (0,4 ml) (hnědočervené víčko)	10 dávek po 0,2 ml po naředění	Jedna dávka (0,2 ml) obsahuje 3 mikrogramy raxtozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).
Vícedávková injekční lahvička (0,48 ml) (žluté víčko)	3 dávky po 0,3 ml po naředění	Jedna dávka (0,3 ml) obsahuje 3 mikrogramy raxtozinameranu, mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid, zapouzdřené v lipidových nanočásticích).

Raxtozinameran je jednovláknová mediátorová (messenger) RNA (mRNA) s čepičkou na 5' konci vyráběná *in vitro* nebuděnou transkripcí z příslušných maticí DNA a kódující spike (S) proteinu viru SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

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 Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi je indikována pro aktivní imunizaci k prevenci onemocnění COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u kojenců a dětí ve věku od 6 měsíců do 4 let.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Kojenci a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let, kteří nemají v anamnéze základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo předchozí infekci virem SARS-CoV-2

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku se podává intramuskulárně po naředění jako základní očkování 3 dávkami. Druhou dávku se doporučuje podat 3 týdny po první dávce a následně podat třetí dávku nejdříve 8 týdnů po druhé dávce (viz body 4.4 a 5.1).

Pokud dítě mezi jednotlivými dávkami základního očkování dosáhne věku 5 let, má sérii tohoto očkování dokončit se stejnou dávkou 3 mikrogramy.

Kojenci a děti ve věku od 6 měsíců do 4 let, kteří mají v anamnéze základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo předchozí infekci virem SARS-CoV-2

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku se podává intramuskulárně po naředění jako jedna dávka kojencům a dětem ve věku od 6 měsíců do 4 let.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitované osoby ve věku od 6 měsíců do 4 let

Těžce imunokompromitovaným osobám lze v souladu s místními doporučeními podat další dávky (viz bod 4.4).

Zaměnitelnost

Základní očkování může tvořit buď vakcína Comirnaty, vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, nebo vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 (nebo jejich kombinace), nelze však překročit celkový počet dávek potřebný pro základní očkování. Základní očkování se má podat pouze jednou.

Nebylo stanoveno, zda lze zaměnit vakcínu Comirnaty za vakcíny proti onemocnění COVID-19 od jiných výrobců.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pediatrické lékové formy pro děti ve věku od 5 do 11 let. Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro další lékové formy.

Bezpečnost a účinnost vakcíny u kojenců ve věku do 6 měsíců nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává intramuskulárně po naředění (viz bod 6.6).

Hnědočervené víčko (10dávková injekční lahvička)

Po naředění obsahují injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Omicron XBB1.5 s **hnědočerveným víčkem 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.

Žluté víčko (3dávková injekční lahvička)

Po naředění obsahují injekční lahvičky vakcíny Comirnaty Omicron XBB1.5 se **žlutým víčkem 3 dávky po 0,3 ml** vakcíny. K získání 3 dávek z jedné injekční lahvičky lze použít standardní injekční stříkačky a jehly. Bez ohledu na typ injekční stříkačky a jehly:

- Každá dávka musí obsahovat **0,3 ml** vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku **0,3 ml**, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.

- Nekombinujte obsah z více injekčních lahviček vakcíny.

U kojenců ve věku od 6 do méně než 12 měsíců je doporučeným místem vpichu anterolaterální strana stehna. U jedinců od 1 roku věku je doporučeným místem vpichu anterolaterální strana stehna nebo deltový sval.

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. Další dávka vakcíny nemá být podána osobám, které měly anafylaxi po předchozí dávce vakcíny Comirnaty.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhé dávce vakcíny a častěji u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.8). Z dostupných údajů vyplývá, že ve většině případů dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a pozorovány byly i fatální případy.

Zdravotníci mají pozorně sledovat známky a příznaky myokarditidy a perikarditidy. Očkování 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.

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

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, parestezie, hypostezie a pocení). Reakce spojené se stresem jsou dočasné a samy se upraví. Očkované 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 Omicron XBB.1.5 může být u imunokompromitovaných osob nižší.

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 Omicron XBB.1.5 nebude chránit všechny její příjemce. Osoby nemusí být plně chráněny po dobu 7 dnů po absolvování očkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 s jinými vakcínami nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro jedince starší 5 let věku.

Podrobnosti o použití u jedinců starších 5 let věku jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku k dalším lékovým formám.

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 Omicron XBB.1.5 je odvozována od bezpečnostních údajů předchozích vakcín Comirnaty.

Vakcína Comirnaty

Děti ve věku 6 až 23 měsíců – po 3 dávkách

V analýze studie 3 (fáze 2/3) bylo 2 176 dětí (1 458 dětí, kterým byla podána původně registrovaná vakcína Comirnaty 3 mikrogramy, a 718 dětí, kterým bylo podáno placebo) ve věku od 6 do 23 měsíců. Na základě údajů ze zaslepeného placebem kontrolovaného období sledování až do data ukončení sběru dat 28. února 2024 bylo 720 dětí ve věku 6 až 23 měsíců, které obdržely 3 dávky

základního očkování (483, kterým byla podána vakcína Comirnaty 3 mikrogramy a 237, kterým bylo podáno placebo), sledováno po dobu s mediánem 1,7 měsíce po třetí dávce.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku od 6 do 23 měsíců, kterým byla podána jakákoli dávka základního očkování, byly podrážděnost (> 60 %), ospalost (> 40 %), snížená chuť k jídlu (> 30 %), citlivost v místě injekce (> 20 %), zarudnutí a otok v místě injekce (> 10 %).

Děti ve věku od 2 do 4 let – po 3 dávkách

V analýze studie 3 (fáze 2/3) bylo 3 541 dětí (2 368 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 3 mikrogramy a 1 173 dětí, kterým bylo podáno placebo) ve věku od 2 do 4 let. Na základě údajů ze zaslepeného placebem kontrolovaného období sledování až do data ukončení sběru dat 28. února 2023 bylo 1 268 dětí ve věku 2 až 4 roky, které obdržely 3 dávky základního očkování (863, kterým byla podána vakcína Comirnaty 3 mikrogramy a 405, kterým bylo podáno placebo) sledováno po dobu s mediánem 2,2 měsíce po třetí dávce.

Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku od 2 do 4 let, kterým byla podána jakákoli dávka základního očkování, byly bolest v místě injekce a únava (> 40 %), zarudnutí v místě injekce a horečka (> 10 %).

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 3 109 dětem ve věku 5 až 11 let a celkem 1 538 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 20. května 2022 bylo v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování sledováno 2 206 dětí (1 481 dětí, kterým byla podána vakcína Comirnaty 10 mikrogramů, a 725 dětí, kterým bylo podáno placebo) po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce. Hodnocení bezpečnosti ve studii 3 probíhá.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u účastníků ve věku 5 až 11 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let, kterým byly podány 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 30 %), zarudnutí a otok v místě injekce (≥ 20 %), myalgie, zimnice a průjem (> 10 %).

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

V podskupině účastníků studie 3 dostalo celkem 2 408 dětí ve věku 5 až 11 let posilovací dávku vakcíny Comirnaty 10 mikrogramů za nejméně 5 měsíců (rozmezí 5,3 až 19,4 měsíců) po dokončení základního očkování. Analýza podskupiny ve studii 3 fáze 2/3 je založena na údajích s datem ukončení sběru dat do 28. února 2023 (medián doby sledování 6,4 měsíce).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po základním očkování. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí ve věku 5 až 11 let po posilovací dávce byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 30 %), bolest hlavy (> 20 %), myalgie, zimnice a zarudnutí a otok v místě injekce (> 10 %).

Dospívající ve věku 12 až 15 let – po 2 dávkách

V analýze dlouhodobého následného sledování bezpečnosti ve studii 2 bylo 2 260 dospívajících (1 131 dostalo vakcínu Comirnaty a 1 129 dostalo placebo) ve věku 12 až 15 let. Z toho 1 559 dospívajících (786 dostalo vakcínu Comirnaty a 773 dostalo placebo) bylo sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po druhé dávce.

Celkový bezpečnostní profil vakcíny Comirnaty u dospívajících ve věku 12 až 15 let byl podobný jako u účastníků ve věku 16 let a starších. Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dostali 2 dávky, byly bolest v místě injekce (> 90 %), únava a bolest hlavy (> 70 %), myalgie a zimnice (> 40 %), artralgie a pyrexie (> 20 %).

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 odslepení 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.

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce

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, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 6 měsíců (rozmezí 4,8 až 8,0 měsíců) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil celkem 8,3 měsíce (rozmezí 1,1 až 8,5 měsíce) a 301 účastníků bylo sledováno po dobu ≥ 6 měsíců po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (22. listopadu 2021).

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky byl podobný jako po 2 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 18 až 55 let byly bolest v místě injekce (> 80 %), únava (> 60 %), bolest hlavy (> 40 %), myalgie (> 30 %), zimnice a artralgie (> 20 %).

Ve studii 4, placebem kontrolované studii posilovací dávky, byla účastníkům ve věku 16 let a starším zařazeným ze studie 2 podána posilovací dávka vakcíny Comirnaty (5 081 účastníků) nebo placebo (5 044 účastníků), a to nejméně 6 měsíců po druhé dávce vakcíny Comirnaty. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla posilovací dávka podána, činil v zaslepeném, placebem kontrolovaném období následného sledování po podání posilovací dávky do dne ukončení sběru dat (8. února 2022) celkem 2,8 měsíce (rozmezí 0,3 až 7,5 měsíce). Z uvedeného počtu bylo 1 281 účastníků (895 vakcína Comirnaty a 386 placebo) sledováno po dobu ≥ 4 měsíců po podání posilovací dávky vakcíny Comirnaty. Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Podskupina účastníků studie 2 fáze 2/3, do které bylo zařazeno 825 dospívajících ve věku 12 až 15 let, kteří dokončili původní cyklus 2 dávek vakcíny Comirnaty, dostala posilovací dávku vakcíny Comirnaty přibližně 11,2 měsíce (rozmezí 6,3 až 20,1 měsíce) po podání 2. dávky. Medián doby následného sledování účastníků, kterým byla podána posilovací dávka, činil na základě údajů zjištěných do dne ukončení sběru dat (3. listopadu 2022) celkem 9,5 měsíce (rozmezí 1,5 až 10,7 měsíce). Žádné nové nežádoucí účinky vakcíny Comirnaty nebyly zjištěny.

Posilovací dávka po primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19

V 5 nezávislých studiích o použití posilovací dávky vakcíny Comirnaty u osob, které absolvovaly primární vakcinaci jinou schválenou vakcínou proti onemocnění COVID-19 (heterologní posilovací dávka), nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Kojenci ve věku 6 až 23 měsíců – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 6 (fáze 3) byla 39 účastníkům ve věku 6 až 23 měsíců, kteří dostali 3 dávky

vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu), a to 2,1 až 8,6 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,7 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 6 až 23 měsíců byly podrážděnost (> 20 %), snížená chuť k jídlu (> 10 %) a ospalost (> 10 %).

Děti ve věku 2 až 4 roky – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 6 (fáze 3) byla 124 účastníkům ve věku 2 až 4 roky, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu), a to 2,2 až 8,6 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,8 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 2 až 4 roky byly bolest v místě injekce (> 30 %) a únava (> 20 %).

Děti ve věku 5 až 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 6 (fáze 3) byla 113 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů), a to 2,6 až 8,5 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,6 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 5 až 11 let byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 40 %), bolest hlavy (> 20 %) a bolest svalů (> 10 %).

Účastníci ve věku 12 let a starší – po posilovací dávce vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (čtvrtá dávka)

V podskupině ve studii 5 (fáze 2/3) byla 107 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 313 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 306 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty, podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů), a to 5,4 až 16,9 měsíce po 3. dávce. Medián doby následného sledování účastníků, jimž byla posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána, činil nejméně 1,5 měsíce.

Celkový bezpečnostní profil posilovací dávky (čtvrté dávky) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 byl podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému po 3 dávkách. Nejčastějšími nežádoucími účinky u účastníků ve věku 12 let a starších byly bolest v místě injekce (> 60 %), únava (> 50 %), bolest hlavy (> 40 %), bolest svalů (> 20 %), zimnice (> 10 %) a bolest kloubů (> 10 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků z klinických studií vakcíny Comirnaty a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 6 měsíců 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 a Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

z klinických studií a po uvedení vakcíny Comirnaty na trh u osob ve věku 6 měsíců a starších

Třída orgánového systému	Četnost	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Lymfadenopatie ^a
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka ⁱ , pruritus, urtikarie, angioedém ^b)
	Není známo	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu ^j
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Podrážděnost ^k
	Méně časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy; ospalost ^k
	Méně časté	Závrať ^d ; letargie
	Vzácné	Akutní periferní paralýza <i>n. facialis</i> ^c
	Není známo	Parestezie ^d ; hypestezie ^d
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Myokarditida ^d ; perikarditida ^d
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem ^d
	Časté	Nauzea; zvracení ^d
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Hyperhidróza; noční pocení
	Není známo	Erythema multiforme ^d
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie; myalgie
	Méně časté	Bolest v končetině ^e
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Silné menstruační krvácení ^l
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce; citlivost v místě injekce ^k ; únava; zimnice; pyrexie ^f ; zduření v místě injekce
	Časté	Zarudnutí v místě injekce ^h
	Méně časté	Astenie; malátnost; svědění v místě injekce
	Není známo	Rozsáhlý otok končetiny, do níž byla vakcína podána ^d ; otok obličeje ^g

- a. U účastníků ve věku 5 let a starších byla po podání posilovací dávky hlášena vyšší frekvence lymfadenopatie (< 2,8 %) než po podání primárních dávek (≤ 0,9 %) vakcíny.
- b. Kategorie frekvence pro 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 očkových osob, které v minulosti podstoupily injekční aplikaci dermálních výplní do obličeje.
- h. Zarudnutí v místě injekce se vyskytovalo s vyšší frekvencí (velmi častou) u 5 účastníků ve věku 6 měsíců až 11 let.
- i. Kategorie frekvence pro vyrážku byla častá u účastníků ve věku 6 až 23 měsíců.
- j. Kategorie frekvence pro sníženou chuť k jídlu byla velmi častá u účastníků ve věku 6 až 23 měsíců.
- k. Podrážděnost, citlivost v místě injekce a ospalost se vztahují k účastníkům ve věku 6 až 23 měsíců.
- l. Většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myokarditida a perikarditida

Zvýšené riziko myokarditidy po očkování vakcínou Comirnaty je nejvyšší u mladších mužů a chlapců (viz bod 4.4).

Zvýšené riziko u mladších mužů a chlapců po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty bylo blíže

určeno ve dvou velkých evropských farmakoepidemiologických studiích. Z jedné studie vyplynulo, že v období 7 dnů po podání druhé dávky se u mužů a chlapců ve věku 12–29 let vyskytlo přibližně o 0,265 (95% CI 0,255-0,275) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob. V další studii se v období 28 dnů po podání druhé dávky u mužů a chlapců ve věku 16–24 let vyskytlo o 0,56 (95% CI 0,37-0,74) případů myokarditidy na 10 000 osob více než u neočkovaných osob.

Omezené údaje ukazují, že riziko myokarditidy a perikarditidy je po očkování vakcínou Comirnaty u dětí ve věku od 5 do 11 let pravděpodobně nižší než u dospívajících ve věku od 12 do 17 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#) 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, virové vakcíny, ATC kód: J07BN01

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

Vakcína Comirnaty adaptovaná na variantu Omikron

Imunogenicita u kojenců a dětí ve věku 6 měsíců až 4 roky – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 6 vyplývá, že 60 účastníkům ve věku 6 měsíců až 4 roky, kteří již dříve dostali 3 dávky vakcíny Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro disperzi, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu). Výsledky zahrnují údaje o imunogenicitě ze srovnávací podskupiny účastníků ve věku 6 měsíců až 4 roky ve studii 3, kterým byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro disperzi.

Po uplynutí 1 měsíce po podání posilovací dávky (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu) vyvolala posilovací dávka vyšší neutralizační titry specifické pro variantu Omikron BA.4-5 (bez ohledu na stav infekce SARS-CoV-2 ve výchozím stavu), než byly titry ve srovnávací skupině, již byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty

3 mikrogramy/dávku koncentrát pro disperzi. Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu) rovněž vyvolala podobné titry specifické pro referenční kmeny, jako tomu bylo u titrů ve srovnávací skupině.

Výsledky imunogenicity vakcíny po posilovací dávce u účastníků ve věku 6 měsíců až 4 roky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Geometrický průměrný titr – podskupina ve studii 6 – účastníci s důkazem infekce nebo bez něj – věk 6 měsíců až 4 roky – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Věková skupina	Časový bod odběru vzorku ^a	Skupiny podle vakcíny (dle přiřazení/randomizace)			
			Studie 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 mikrogramu 4. dávka a 1 měsíc po 4. dávce		Studie 3 Comirnaty 3 mikrogramy 3. dávka a 1 měsíc po 3. dávce	
			n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^d	6 měsíců až 4 roky	Před očkováním	54	192,5 (120,4; 307,8)	54	70,5 (51,1; 97,2)
		1 měsíc	58	1 695,2 (1 151,8; 2 494,9)	54	607,9 (431,1; 857,2)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	6 měsíců až 4 roky	Před očkováním	57	2 678,1 (1 913,0; 3 749,2)	53	776,8 (536,4; 1 125,0)
		1 měsíc	58	9 733,0 (7 708,2; 12 289,6)	53	9 057,3 (7 223,4; 11 356,8)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).

Imunogenita u dětí ve věku 5 až 11 let (tj. 5 až méně než 12 let věku) – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 6 vyplývá, že 103 účastníkům ve věku 5 až 11 let, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Výsledky zahrnují údaje o imunogenitě ze srovnávací podskupiny účastníků ve věku 5 až 11 let ve studii 3, kterým byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 57,3 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kteří dostali čtvrtou dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, a 58,4 % účastníků ve věku 5 až 11 let, kterým byla podána třetí dávka vakcíny Comirnaty.

Imunitní odpověď 1 měsíc po posilovací dávce (čtvrté dávce) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zpravidla vyvolala podobné neutralizační titry specifické pro variantu Omikron BA.4/BA.5, jako tomu bylo ve srovnávací skupině, již byly podány 3 dávky vakcíny Comirnaty. Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 rovněž vyvolala podobné titry specifické pro referenční kmeny, jako tomu bylo u titrů ve srovnávací skupině.

Výsledky imunogenicity vakcíny po posilovací dávce u účastníků ve věku 5 až 11 let jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3. Studie 6 – poměr geometrických průměrů a geometrický průměrný titr – účastníci s důkazem infekce nebo bez něj – 5 až 11 let věku – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Skupiny podle vakcíny (dle přiřazení/randomizace)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogramů 4. dávka a 1 měsíc po 4. dávce		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogramů 3. dávka a 1 měsíc po 3. dávce		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogramů
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^e	Před očkováním	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 měsíc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^e	Před očkováním	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 měsíc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS pro daný test a příslušných CI na základě analýzy logaritmicky transformovaných výsledků testu pomocí lineárního regresního modelu s logaritmicky transformovanými hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu, stavem infekce po uplynutí výchozího stavu a skupinami podle vakcíny jako kovariátami.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).

Imunogenicita u účastníků ve věku 12 let a starších – po posilovací dávce (čtvrtá dávka)

Z analýzy podskupiny ve studii 5 vyplývá, že 105 účastníkům ve věku 12 až 17 let, 297 účastníkům ve věku 18 až 55 let a 286 účastníkům ve věku 56 let a starším, kteří již dříve absolvovali očkování v rámci 2dávkové primární série a dostali posilovací dávku vakcíny Comirnaty, byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Ve výchozím stavu bylo na SARS-CoV-2 pozitivních 75,2 % účastníků ve věku 12 až 17 let, 71,7 % účastníků ve věku 18 až 55 let a 61,5 % účastníků ve věku 56 let a starších.

Analýzy 50% neutralizačních titrů protilátek (NT50) proti variantě Omikron BA.4-5 a proti referenčnímu kmenu u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, srovnávající tyto účastníky s podskupinou účastníků ze studie 4, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty, prokázaly na základě poměru geometrických průměrů (GMR) superioritu vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad vakcínou Comirnaty, její non-inferioritu na základě rozdílu četnosti sérologických odpovědí ve vztahu k odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5 a non-inferioritu imunitní odpovědi proti referenčnímu kmenu na základě GMR (tabulka 4).

Analýzy NT50 proti variantě Omikron BA.4/BA.5 u účastníků ve věku 18 až 55 let a u účastníků ve věku 56 let a starších, jimž byla ve studii 5 podána posilovací dávka (čtvrtá dávka) vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, prokázaly u účastníků ve věku 18 až 55 let (ve srovnání s účastníky ve

věku 56 let a staršími) non-inferioritu odpovědi proti variantě Omikron BA.4-5, a to jak u GMR, tak u rozdílu četnosti sérologických odpovědí (tabulka 4).

U účastníků, kterým byla podána posilovací dávka (čtvrtá dávka), studie rovněž hodnotila hladinu NT50 proti variantě Omikron BA.4-5 viru SARS-CoV-2 a referenčním kmenům před očkováním a 1 měsíc po očkování (tabulka 5).

Tabulka 4. Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ze studie 5 a Comirnaty z podskupiny ve studii 4 – účastníci s důkazem infekce virem SARS-CoV-2 nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenitou

Hodnoty GMT pro SARS-CoV-2 (NT50) 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Studie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	≥ 56 let věku 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 (titr) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkování								
Neutralizační test SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podskupina ve studii 4 Comirnaty		Srovnání skupin podle věku	Srovnání skupin podle vakcín ≥ 56 let věku
	18 až 55 let věku		56 let věku a starší		56 let věku a starší		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 až 55 let věku/≥ 56 let věku	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)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)	Rozdíl ^k (95% CI ^l)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrických průměrů; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; LS = metoda nejmenších čtverců; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Sérologická odpověď je definována jako dosažení ≥ 4násobného zvýšení od výchozího stavu. Pokud je hodnota z výchozího stavu pod LLOQ, výsledek testu po očkování ve výši ≥ 4 × LLOQ se pokládá za sérologickou odpověď.

- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů

- a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- GMR a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením rozdílu průměrných hodnot zjištěných metodou LS a příslušných CI na základě analýzy logaritmičsky transformovaných neutralizačních titrů pomocí lineárního regresního modelu s hodnotami neutralizačního titru ve výchozím stavu (logaritmičká stupnice) a skupinami podle věku nebo vakcíny jako kovariátami.
 - Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4/BA.5).
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67.
 - Superiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 1.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR vyšší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
 - N = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test jak v časovém bodě před absolvováním očkování, tak v daném časovém bodě odběru vzorku. Tato hodnota je denominátorem pro výpočet procent.
 - n = počet účastníků se sérologickou odpovědí v daném testu a v daný časový bod odběru vzorku.
 - Přesný 2stranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
 - Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech.
 - Dvoustranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, stratifikovaný podle kategorie neutralizačního titru ve výchozím stavu ($<$ medián, \geq medián). Medián neutralizačních titrů ve výchozím stavu byl vypočten na základě souhrnných údajů ze 2 srovnávaných skupin.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí > -10 %.
 - Non-inferiorita je deklarována, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl v procentech účastníků se sérologickou odpovědí > -5 %.

Tabulka 5. Geometrický průměr titrů – podskupiny ve studii 5 s vakcínou Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 –před posilovací dávkou (čtvrtá dávka) a 1 měsíc po jejím podání – účastníci ve věku 12 let a starší – s důkazem infekce nebo bez něj – populace s vyhodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2	Časový bod odběru vzorku ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 až 17 let věku		18 až 55 let věku		56 let věku a starší	
		n^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n^b	GMT ^c (95% CI ^e)
Omikron BA.4-5 – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 měsíc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Referenční kmen – NT50 (titr) ^d	Před očkováním	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 měsíc	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)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMT = geometrický průměrný titr; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolem specifikovaný časový bod odběru vzorku krve.
- n = počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testu pro daný test v daném časovém bodě odběru vzorků.
- GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- Hodnoty NT50 pro SARS-CoV-2 byly stanoveny pomocí validované titrační destičky s 384 jamkami (původní kmen [USA-WA1/2020, izolovaný v lednu 2020] a varianta Omikron B.1.1.529, subvarianta BA.4-5).

Vakcína Comirnaty

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 původně registrované 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 6.

Tabulka 6. 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 virem SARS-CoV-2 *			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 n^a = 18 198 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo n^a = 18 325 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	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 osoborocích 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 7.

Tabulka 7. 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	98	94,1

	0,994 (3 350)	0,966 (3 379)	(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 osoborocích 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 v období, kdy byly převládajícími kmeny v populaci wuchanská varianta/divoký typ a varianta alfa, 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 8), 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 8. 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 osoborocích 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 osoborocích 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 úvodní analýze Studie 2 u dospívajících ve věku 12 až 15 let (jež reprezentovala medián doby následného sledování v délce > 2 měsíce po 2. dávce) 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).

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny aktualizované analýzy účinnosti, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V aktualizované analýze účinnosti ve studii 2, provedené u dospívajících ve věku 12 až 15 let bez průkazu prodělané infekce, se u 1 057 účastníků, kterým byla podána vakcína, nevyskytl žádný případ a u 1 030 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 28 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta alfa, je 100 % (95% interval spolehlivosti 86,8; 100,0). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu nedošlo u 1 119 těch, kterým byla podána vakcína, k žádnému případu a u 1 109 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 30 případům. To rovněž naznačuje, že odhad bodu účinnosti je 100 % (95% interval spolehlivosti 87,5; 100,0).

Ve Studii 2 byla provedena analýza neutralizačních titerů 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 titerů (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 noninferiority, protože dolní mez 2stranného 95% CI pro poměr geometrického průměru [GMR] byla > 0,67.

Účinnost a imunogenicita 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.

Úvodní deskriptivní výsledky účinnosti vakcíny u dětí ve věku 5 až 11 let bez známek předchozí infekce virem SARS-CoV-2 jsou uvedeny v tabulce 9. 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 9. 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 n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Placebo N^a = 663 Případy n^{1b} Doba sledování^c (n^{2d})	Účinnost vakcíny % (95% CI)
Děti ve věku 5 až 11 let	3 0,322 (1 273)	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

- N = počet účastníků v dané skupině.
- n¹ = počet účastníků splňujících definici cílového ukazatele.
- Celková doba sledování v 1 000 osoborocích 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.
- n² = počet účastníků s rizikem pro daný cílový ukazatel.

U dodatečných potvrzených případů onemocnění COVID-19, k nimž došlo během zaslepeného, placebem kontrolovaného následného sledování, byly provedeny předem specifikované analýzy účinnosti řízené hypotézou, jež reprezentovaly dobu až 6 měsíců po 2. dávce v populaci pro hodnocení účinnosti.

V analýze účinnosti ve studii 3, provedené u dětí ve věku 5 až 11 let bez průkazu prodělané infekce, se u 2 703 účastníků, kterým byla podána vakcína, vyskytlo 10 případů a u 1 348 účastníků, kterým bylo podáno placebo, došlo ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti v období, kdy byla převládajícím kmenem v populaci varianta delta, je 88,2 % (95% interval spolehlivosti 76,2; 94,7). U účastníků s průkazem prodělané infekce nebo bez tohoto průkazu došlo u 3 018 těch, kterým byla podána vakcína, k 12 případům a u 1 511 účastníků, jimž bylo podáno placebo, ke 42 případům. Odhad bodu účinnosti je 85,7 % (95% interval spolehlivosti 72,4; 93,2).

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 (děti – mladí dospělí), byl 0,0 % (2stranný 95% CI: -2,0 %; 2,2 %). Tyto informace jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10. 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 16 až 25 let N ^a = 253		
	Časový bod ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)	Splnila cíl imunologického 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 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 titrů 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 titrů (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 vzájemně zředění séra, při kterém je neutralizováno 50 % viru.
- n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.
- Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
- Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen pro rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- Imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi je deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro rozdíl sérologické odpovědi větší než 10,0 %.

Imunogenicita u dětí ve věku od 5 do 11 let (tj. ve věku 5 až méně než 12 let) – po posilovací dávce

Posilovací dávka vakcíny Comirnaty byla ve studii 3 podána 401 náhodně vybraným účastníkům. Účinnost posilovací dávky ve věku 5 až 11 let je odvozena z údajů o imunogenicitě. Imunogenicita byla hodnocena podle NT50 u referenčního kmene SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analýzy NT50 za 1 měsíc po posilovací dávce v porovnání se stavem před posilovací dávkou prokázaly podstatné zvýšení GMT u jedinců ve věku od 5 do 11 let včetně, kteří neměli sérologický ani virologický průkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2 do 1 měsíce po 2. dávce a po posilovací dávce. Tato analýza je shrnuta v tabulce 11.

Tabulka 11. Souhrn geometrického průměru titrů – NT50 – účastníci bez průkazu infekce – fáze 2/3 – soubor imunogenicity – věk 5 až 11 let včetně – populace hodnotitelná na imunogenicitu

Test	Časový bod odběru ^a		1 měsíc po posilovací dávce / 1 měsíc po 2. dávce GMR ^d (95% CI ^d)
	1 měsíc po posilovací dávce (n ^b = 67) GMT ^c (95% CI ^c)	1 měsíc po 2. dávce (n ^b = 96) GMT ^c (95% CI ^c)	
SARS-CoV-2 neutralizační test - NT50 (titr)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = geometrický průměr poměrů; GMT = geometrický průměr titrů; LLOQ = dolní mez kvantifikace; NT50 = 50% neutralizační titr; virus SARS-CoV-2 = těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

- Protokolárně stanovené načasování odběru krevních vzorků.
- n = počet účastníků s platnými a konečnými výsledky testu pro specifický test v časovém bodě podání dávky/odběru.
- GMT a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a odpovídajících CI (na základě Studentova t rozložení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmu títů (1 měsíc po posilovací dávce minus 1 měsíc po 2. dávce) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).

Účinnost a imunogenita základního očkování 3 dávkami u dětí ve věku od 6 měsíců do 4 let

Analýza účinnosti ve studii 3 byla provedena v rámci kombinované populace účastníků ve věku od 6 měsíců do 4 let na základě potvrzených případů mezi 873 účastníky ve skupině očkované mRNA vakcínou proti onemocnění COVID-19 a 381 účastníky ve skupině, která obdržela placebo (poměr randomizace 2 : 1), kteří během zaslepeného období sledování, když byla převládající variantou SARS-CoV-2 v populaci varianta Omikron (BA.2), obdrželi všechny 3 dávky hodnocené intervence (datum konce sběru dat 17. června 2022).

Výsledky účinnosti vakcíny po 3. dávce u účastníků ve věku od 6 měsíců do 4 let jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12. Účinnost vakcíny – první výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 3. dávce – zaslepené období sledování – účastníci bez průkazu infekce před 7 dny po 3. dávce – fáze 2/3 – účastníci ve věku od 6 měsíců do 4 let – populace hodnotitelná pro účinnost (3 dávky)

První výskyt onemocnění COVID-19 od 7 dnů po 3. dávce u účastníků bez průkazu prodělané infekce SARS-CoV-2*			
Podskupina	Vakcína mRNA proti onemocnění COVID-19 3 µg/dávku N ^a = 873 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 381 Případy n ^{1b} Doba sledování ^c (n ^{2d})	Účinnost vakcíny % (95% CI ^e)
6 měsíců až 4 roky ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 až 4 roky	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 měsíců až 23 měsíců	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Zkratky: NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; SARS-CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2; VE = účinnost vakcíny.

* Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz (dříve než 7 dnů po obdržení 3. dávky) prodělané infekce SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní při návštěvách v rámci studie při 1. dávce, 1 měsíc po 2. dávce (je-li to relevantní) a při 3. dávce (je-li to relevantní), virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr] při návštěvách v rámci studie při 1. dávce, 2. dávce a 3. dávce a měli negativní výsledek NAAT [nosní výtěr] při jakékoli neplánované návštěvě do 7 dnů po obdržení 3. dávky) a neměli v anamnéze žádné onemocnění COVID-19.

- N = Počet účastníků ve specifikované skupině.
- n1 = Počet účastníků splňujících definici cílového parametru.
- Celková doba sledování vyjádřená v 1 000 osoborocích 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 3. dávce do konce období sledování.
- Počet účastníků s rizikem pro cílový parametr.
- Dvoustranný 95% interval spolehlivosti (CI) pro účinnost vakcíny je odvozen na základě Clopperovy a Pearsonovy metody upravené podle doby sledování.

Účinnost vakcíny u účastníků s prodělanou infekcí SARS-CoV-2 nebo bez ní byla podobná jako u účastníků bez prodělané infekce SARS-CoV-2.

Kritéria závažného onemocnění COVID-19 (jak je popsáno v protokolu podle definice FDA a upraveno pro děti) byla splněna u 12 případů (8 z nich dostalo vakcínu mRNA proti onemocnění COVID-19 a 4 placebo) mezi účastníky ve věku od 6 měsíců do 4 let. Mezi účastníky ve věku 6 měsíců až 23 měsíců věku byla splněna kritéria závažného onemocnění COVID-19 u 3 případů

(2 z nich dostali vakcínu mRNA proti onemocnění COVID-19 a 1 placebo).

Byly provedeny analýzy imunogenicity u 82 účastníků studie 3 v podskupině s imunologickým přemostěním ve věku od 6 do 23 měsíců a u 143 účastníků studie 3 ve věku od 2 do 4 let bez průkazu infekce až do 1 měsíce po podání 3. dávky (datum konce sběru dat 29 dubna 2022).

Byly porovnány 50% neutralizační titry protilátek (NT50) proti SARS-CoV-2 mezi účastníky v podskupině s imunogenicitou fáze 2/3 ve věku od 6 do 23 měsíců a ve věku od 2 do 4 let ze studie 3 1 měsíc po absolvování 3dávkového základního očkovacího schématu a účastníky v náhodně vybrané podskupině ze studie 2 fáze 2/3 ve věku 16 až 25 let 1 měsíc po absolvování 2dávkového základního očkovacího schématu. Tyto neutralizační titry byly stanoveny pomocí mikroneutralizačního testu u referenčního kmene (USA_WA1/2020).

Primární analýzy imunologického přemostění porovnávaly geometrické průměry titrů (s využitím geometrického průměru poměrů [GMR]) a četnost sérologické odpovědi (definované jako dosažení ≥ 4 násobného nárůstu SARS-CoV-2 NT50 oproti výchozí hodnotě před podáním 1. dávky) u populace hodnotitelné na imunogenicitu bez průkazu prodělané infekce SARS-CoV-2 až do 1 měsíce po podání 3. dávky v případě účastníků ve věku od 6 do 23 měsíců a ve věku od 2 do 4 let a až do 1 měsíce po podání 2. dávky v případě účastníků ve věku 16 až 25 let. U obou věkových skupin byla splněna předem stanovená kritéria imunologického přemostění jak pro poměr geometrického průměru (GMR), tak pro rozdíl sérologických odpovědí (tabulka 13).

Tabulka 13. GMT SARS-CoV-2 (NT50) a rozdíly v procentuálních počtech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po absolvování očkovacího schématu – podskupina s imunologickým přemostěním – účastníci ve věku od 6 měsíců do 4 let věku (studie 3) 1 měsíc po podání 3. dávky a účastníci ve věku od 16 do 25 let (studie 2) 1 měsíc po podání 2. dávky – bez průkazu infekce SARS-CoV-2 – populace s hodnotitelnou imunogenicitou

Neutralizační test SARS-CoV-2 (NT50) – GMT 1 měsíc po očkovacím schématu							
Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr) ^e							
Věk	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 měsíc po 3. dávce)	Věk	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 měsíc po 2. dávce)	Věk	GMR ^{c,d} (95% CI)
2 až 4 roky	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 až 25 let	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 až 4 roky / 16 až 25 let	1,30 (1,13; 1,50)
6 měsíců až 23 měsíců	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 až 25 let	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 měsíců až 23 měsíců / 16 až 25 let	1,19 (1,00; 1,42)
Rozdíl v procentuálních počtech účastníků se sérologickou odpovědí 1 měsíc po očkovacím schématu							
Neutralizační test SARS-CoV-2 – NT50 (titr) ^e							
Věk	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 měsíc po 3. dávce)	Věk	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 měsíc po 2. dávce)	Věk	Rozdíl v četnostech sérologické odpovědi v % ^h (95% CI ^j) ⁱ
2 až 4 roky	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16 až 25 let	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 až 4 roky / 16 až 25 let	1,2 (1,5; 4,2)
6 měsíců až 23 měsíců	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 až 25 let	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 měsíců až 23 měsíců / 16 až 25 let	1,2 (3,4; 4,2)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; GMR = poměr geometrického průměru; GMT = titer geometrického

průměru; LLOQ = dolní limit kvantifikace; NAAT = test amplifikace nukleové kyseliny; N-vazba = SARS-CoV-2 nukleoproteinová vazba; NT50 = 50% neutralizační titr; SARS CoV-2 = závažný akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2.

Poznámka: Do analýzy byli zahrnuti účastníci, kteří neměli žádný sérologický nebo virologický průkaz [(odběr krve do 1 měsíce po podání 2. dávky (studie 2) nebo 1 měsíc po podání 3. dávky (studie 3)] prodělané infekce virem SARS-CoV-2 (tj. N-vázané protilátky [sérum] negativní při podání 1. dávky, 3. dávky (studie 3) a 1 měsíc po podání 2. dávky (studie 2) nebo 1 měsíc po podání 3. dávky (studie 3) a virus SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí NAAT [nosní výtěr] při návštěvách s podáním 1. dávky, 2. dávky a 3. dávky (studie 3) a měli negativní NAAT (nosní výtěr) při kterékoli neplánované návštěvě do 1 měsíce po odběru krve po 2. dávce (studie 2) nebo 1 měsíc po odběru krve po 3. dávce (studie 3)] a neměli v anamnéze žádné onemocnění COVID-19.

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.

- a. N = Počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testů pro daný test v daném časovém bodě dávky / odběru vzorků pro GMT a počet účastníků s platnými a určitelnými výsledky testů pro daný test jak ve výchozím stavu, tak v daném časovém bodě dávky / odběru vzorků pro četnost sérologické odpovědi.
- b. GMT a 2stranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného logaritmu titrů a příslušných CI (na základě Studentova t rozdělení). Výsledky testů pod LLOQ byly stanoveny na 0,5násobku LLOQ.
- c. GMR a dvoustranné 95% CI byly vypočteny exponenciálním vyjádřením průměrného rozdílu logaritmu titrů (mladší věková skupina minus věk 16–25 let) a odpovídajícího CI (na základě Studentova t rozložení).
- d. Pro každou mladší věkovou skupinu (2–4 roky, 6–23 měsíců) je imunologické přemostění podle GMT deklarováno, pokud je dolní hranice 2stranného 95% CI pro GMR větší než 0,67 a bodový odhad GMR je $\geq 0,8$.
- e. 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.
- f. n = počet účastníků se sérologickou odpovědí na základě NT50 1 měsíc po podání 2. dávky.
- g. Přesný dvoustranný CI na základě Clopperovy a Pearsonovy metody.
- h. Rozdíl v podílech vyjádřený v procentech (věk 5 až 11 let minus věk 16 až 25 let).
- i. Přesný 2stranný CI založený na metodě Miettinen a Nurminen na rozdíl v podílech, vyjádřený v procentech.
- j. Pro každou mladší věkovou skupinu (2 až 4 roky, 6 až 23 měsíců) je imunologické přemostění založené na četnosti sérologické odpovědi deklarováno, pokud je dolní hranice dvoustranného 95% CI pro rozdíl v podílech větší než -10,0 % za předpokladu, že byla splněna kritéria imunologického přemostění na základě GMR.

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).

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

18 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 2 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 18měsíční 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 8 °C až 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%), která zahrnuje až 6 hodin transportu. 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

Hnědočervené víčko (10dávková injekční lahvička)

0,4 ml koncentrátu pro disperzi v číré vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a **hnědočerveným odtrhovacím plastovým víčkem** s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje **10 dávek**, viz bod 6.6.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

Žluté víčko (3dávková injekční lahvička)

0,48 ml koncentrátu pro disperzi v číré vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml se zátkou (syntetická brombutylová pryž) a **žlutým odtrhovacím plastovým víčkem** s hliníkovým krytem. Jedna injekční lahvička obsahuje **3 dávky**, viz bod 6.6.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Hnědočervené víčko (10dávková injekční lahvička)

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním k injekční lahvičce s **hnědočerveným víčkem**

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **hnědočervené plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogramy)/dávkou koncentrát pro injekční disperzi** (kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku nebo má víčko jiné barvy, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 2 hodiny. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- Alternativně lze jednotlivě 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.

Ředění injekční lahvičky s **hnědočerveným víčkem**

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.
- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce **2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)** za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.
- Nasátím 2,2 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **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 dávek o objemu **0,2 ml** z injekční lahvičky s **hnědočerveným víčkem**

- 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 Omicron XBB.1.5 pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky.
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.

Žluté víčko (3dávková injekční lahvička)

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním k injekční lahvičce se žlutým víčkem

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **žluté plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogramy)/dávkou koncentrát pro injekční disperzi** (kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku nebo má víčko jiné barvy, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 2 hodiny. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění injekční lahvičky se žlutým víčkem

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.
- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce **1,1 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)** za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.
- Nasátím 1,1 ml vzduchu do prázdné injekční stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **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 dávek o objemu 0,3 ml z injekční lahvičky se žlutým víčkem

- Po naředění obsahuje injekční lahvička 1,58 ml, ze kterých lze získat **3 dávky po 0,3 ml**.
- Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
- Natáhněte **0,3 ml** vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky. K získání 3 dávek z jedné injekční lahvičky lze použít **standardní injekční stříkačky a/nebo jehly**.
- Každá dávka musí obsahovat **0,3 ml** vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku **0,3 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/1/20/1528/024
EU/1/20/1528/026

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 10. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Německo

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irsko

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burt Road
Andover, MA 01810
USA

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od

jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ŠTÍTEK NA KRABÍČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi
dospělí a dospívající od 12 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje po naředění 6 dávek po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, sacharosa, voda pro injekci, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro injekční disperzi
195 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

Před použitím nařeďte jednu injekční lahvičku 1,8 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP (při -90 °C až -60 °C)
Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:
(Maximálně 1 měsíc. Přeškrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Před naředěním uchovávejte při teplotě -90 °C až -60 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Po naředění uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte do 6 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1528/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY 30 µg sterilní koncentrát
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6 dávek 30 mikrogramů po naředění

6. JINÉ

Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (10 injekčních lahviček)
ŠTÍTEK NA KRABIČCE (195 injekčních lahviček)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY 30 mikrogramů/dávku injekční disperze
dospělí a dospívající od 12 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jednodávkové injekční lahvičky

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml.

Vícedávkové injekční lahvičky

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 dávek po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze

Jednodávkové injekční lahvičky

10 jednodávkových injekčních lahviček

Vícedávkové injekční lahvičky

10 vícedávkových injekčních lahviček

195 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím neřed'te.
Před použitím si přeč'tete příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP (při -90 °C až -60 °C)
Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:
(Maximálně 10 týdnů. Přeškrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Vícedávkové injekční lahvičky

Po prvním vpichu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/013

Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/002 10 vícedávkových injekčních lahviček

EU/1/20/1528/003 195 vícedávkových injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY 30 µg injekce
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Neřed'te

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Jednodávkové injekční lahvičky
1 dávka

Vícedávkové injekční lahvičky
6 dávek po 30 mikrogramech

6. JINÉ

Vícedávkové injekční lahvičky
Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (10 injekčních lahviček)
ŠTÍTEK NA KRABIČCE (195 injekčních lahviček)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi
děti ve věku 5 až 11 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje po naředění 10 dávek po 0,2 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro injekční disperzi
10 vícedávkových injekčních lahviček
195 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

Před použitím nařeďte jednu injekční lahvičku 1,3 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP (při -90 °C až -60 °C)

Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:

(Maximálně 10 týdnů. Přeskrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.

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

Po naředění uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1528/004 10 vícedávkových injekčních lahviček

EU/1/20/1528/005 195 vícedávkových injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY 10 µg sterilní koncentrát
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 dávek 10 mikrogramů po naředění

6. JINÉ

Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi
děti ve věku 6 měsíců až 4 roky
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje po naředění 10 dávek po 0,2 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro injekční disperzi
10 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

Před použitím nařeďte jednu injekční lahvičku 2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP (při -90 °C až -60 °C)

Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:

(Maximálně 10 týdnů. Přeškrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.

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

Po naředění uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1528/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY 3 µg sterilní koncentrát
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 dávek 3 mikrogramy po naředění

6. JINÉ

Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (10 injekčních lahviček)
ŠTÍTEK NA KRABÍČCE (195 injekčních lahviček)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze
dospělí a dospívající od 12 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran/riltozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 dávek po 0,3 ml.
Jedna dávka obsahuje 15 mikrogramů tozinameranu a 15 mikrogramů riltozinameranu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-
hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze
10 vícedávkových injekčních lahviček
195 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím neřed'te.
Před použitím si přeč'tete příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP (při -90 °C až -60 °C)
Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:
(Maximálně 10 týdnů. Přeskrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Po prvním vpichu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1528/006 10 vícedávkových injekčních lahviček
EU/1/20/1528/007 195 vícedávkových injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 15/15 µg injekce
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran/ri/tozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Neřed'te

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6 dávek 15/15 mikrogramů

6. JINÉ

Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (10 injekčních lahviček)
ŠTÍTEK NA KRABIČCE (195 injekčních lahviček)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze
dospělí a dospívající od 12 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran/famtozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka obsahuje 15 mikrogramů tozinameranu a 15 mikrogramů famtozinameranu.

Jednodávkové injekční lahvičky

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml.

Vícedávkové injekční lahvičky

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 dávek po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze

Jednodávkové injekční lahvičky

10 jednodávkových injekčních lahviček

Vícedávkové injekční lahvičky

10 vícedávkových injekčních lahviček

195 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím neřed'te.

Před použitím si přeč'tete příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP (při -90 °C až -60 °C)
Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:
(Maximálně 10 týdnů. Přeškrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Vícedávkové injekční lahvičky

Po prvním vpichu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/014

Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/008 10 vícedávkových injekčních lahviček

EU/1/20/1528/009 195 vícedávkových injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg injekce
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Neřed'te

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Jednodávkové injekční lahvičky
1 dávka

Vícedávkové injekční lahvičky
6 dávek po 15/15 mikrogramech

6. JINÉ

Vícedávkové injekční lahvičky
Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (10 injekčních lahviček)
ŠTÍTEK NA KRABIČCE (195 injekčních lahviček)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku koncentrát pro injekční disperzi
děti ve věku 5 až 11 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran/famtozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje po naředění 10 dávek po 0,2 ml.
Jedna dávka obsahuje 5 mikrogramů tozinameranu a 5 mikrogramů famtozinameranu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-
hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro injekční disperzi
10 vícedávkových injekčních lahviček
195 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

Před použitím nařeďte jednu injekční lahvičku 1,3 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP (při -90 °C až -60 °C)
Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:
(Maximálně 10 týdnů. Přeškrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Po naředění uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1528/011 10 vícedávkových injekčních lahviček
EU/1/20/1528/012 195 vícedávkových injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg sterilní koncentrát
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 dávek 5/5 mikrogramů po naředění

6. JINÉ

Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku injekční disperze
děti ve věku 5 až 11 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran/famtozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka obsahuje 5 mikrogramů tozinameranu a 5 mikrogramů famtozinameranu.

Jednodávkové injekční lahvičky

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml.

Vícedávkové injekční lahvičky

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 dávek po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze

Jednodávkové injekční lahvičky

10 jednodávkových injekčních lahviček

Vícedávkové injekční lahvičky

10 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím neřed'te.

Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po sejmutí QR kódu.
www.comirnatyglobal.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP (při -90 °C až -60 °C)

Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:

(Maximálně 10 týdnů. Přeskrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.

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

Vícedávkové injekční lahvičky

Po prvním vpichu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/015

Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 µg injekce
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Neřeďte

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Jednodávkové injekční lahvičky
1 dávka

Vícedávkové injekční lahvičky
6 dávek po 5/5 mikrogramech

6. JINÉ

Vícedávkové injekční lahvičky
Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu)/dávku koncentrát pro injekční disperzi
děti ve věku 6 měsíců až 4 roky
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran/famtozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje po naředění 10 dávek po 0,2 ml.
Jedna dávka obsahuje 1,5 mikrogramu tozinameranu a 1,5 mikrogramu famtozinameranu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro injekční disperzi
10 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

Před použitím nařeďte jednu injekční lahvičku 2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP (při -90 °C až -60 °C)

Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:

(Maximálně 10 týdnů. Přeskrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.

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

Po nařazení uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1528/017

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 µg sterilní koncentrát
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
tozinameran/famtozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 dávek 1,5/1,5 mikrogramu po naředění

6. JINÉ

Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (10 injekčních lahviček)
ŠTÍTEK NA KRABIČCE (195 injekčních lahviček)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze
dospělí a dospívající od 12 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka obsahuje 30 mikrogramů raxtozinameranu.

Jednodávkové injekční lahvičky

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml.

Vícedávkové injekční lahvičky

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 dávek po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze

Jednodávkové injekční lahvičky

10 jednodávkových injekčních lahviček

Vícedávkové injekční lahvičky

10 vícedávkových injekčních lahviček

195 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím neřed'te.

Před použitím si přeč'tete příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP (při -90 °C až -60 °C)
Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:
(Maximálně 10 týdnů. Přeškrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Vícedávkové injekční lahvičky

Po prvním vpichu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/018

Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/019 10 vícedávkových injekčních lahviček

EU/1/20/1528/020 195 vícedávkových injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg injekce
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Neřeďte

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Jednodávkové injekční lahvičky
1 dávka

Vícedávkové injekční lahvičky
6 dávek po 30 mikrogramech

6. JINÉ

Vícedávkové injekční lahvičky
Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (předplněná injekční stříkačka)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze v předplněné injekční stříkačce
dospělí a dospívající od 12 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 dávku 0,3 ml. Jedna dávka obsahuje 30 mikrogramů raxtozinameranu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze

10 předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Na jednorázové použití



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP (při -90 °C až -60 °C)

Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:

(Maximálně 10 týdnů. Přeskrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1528/025

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK (předplněná injekční stříkačka)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 µg injekce
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP (při -90 °C až -60 °C)

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 dávka

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi
děti ve věku 5 až 11 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje po naředění 10 dávek po 0,2 ml.
Jedna dávka obsahuje 10 mikrogramů raxtozinameranu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-
hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro injekční disperzi
10 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

Před použitím nařeďte jednu injekční lahvičku 1,3 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP (při -90 °C až -60 °C)

Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:

(Maximálně 10 týdnů. Přeskrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.

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

Po naředění uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1528/021

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg sterilní koncentrát
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 dávek 10 mikrogramů po naředění

6. JINÉ

Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku injekční disperze
děti ve věku 5 až 11 let
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka obsahuje 10 mikrogramů raxtozinameranu.

Jednodávkové injekční lahvičky

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 dávku 0,3 ml.

Vícedávkové injekční lahvičky

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 dávek po 0,3 ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze

Jednodávkové injekční lahvičky

10 jednodávkových injekčních lahviček

Vícedávkové injekční lahvičky

10 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím neřed'te.

Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po načtení.
www.comirnatyglobal.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP (při -90 °C až -60 °C)

Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:

(Maximálně 10 týdnů. Přeskrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.

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

Vícedávkové injekční lahvičky

Po prvním vpichu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Jednodávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/022

Vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/20/1528/023

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 µg injekce
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Neřed'te

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Jednodávkové injekční lahvičky
1 dávka

Vícedávkové injekční lahvičky
6 dávek po 10 mikrogramech

6. JINÉ

Vícedávkové injekční lahvičky
Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi
děti ve věku 6 měsíců až 4 roky
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje po naředění 10 dávek po 0,2 ml.
Jedna dávka obsahuje 3 mikrogramy raxtozinameranu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-
hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro injekční disperzi
10 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

Před použitím nařeďte jednu injekční lahvičku 2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP (při -90 °C až -60 °C)

Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:

(Maximálně 10 týdnů. Přeškrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.

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

Po nařazení uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1528/024

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg sterilní koncentrát
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 dávek po 0,2 ml po naředění

6. JINÉ

Čas likvidace:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi
děti ve věku 6 měsíců až 4 roky
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje po naředění 3 dávky po **0,3 ml**.
Jedna dávka obsahuje 3 mikrogramy raxtozinameranu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ALC-0315, ALC-0159, kolfosceryl-stearát, cholesterol, trometamol, trometamol-
hydrochlorid, sacharosa, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro injekční disperzi
10 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.



Více informací je k dispozici po oskenování.
www.comirnatyglobal.com

Před použitím nařeďte jednu injekční lahvičku **1,1 ml** injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP (při -90 °C až -60 °C)

Použitelnost při teplotě 2 °C až 8 °C:

(Maximálně 10 týdnů. Přeskrtněte dřívější datum použitelnosti.)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po přijetí uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C. Znovu nezmrazujte.

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

Po naředění uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte do 12 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1528/026

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 µg sterilní koncentrát
mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19
raxtozinameran
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 dávky po 0,3 ml po naředění

6. JINÉ

Čas likvidace:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi Dospělí a dospívající od 12 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 tozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tato vakcína podána, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty podána
3. Jak se vakcína Comirnaty podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty a k čemu se používá

Comirnaty je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává dospělým a dospívajícím ve věku 12 let a starším.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vás vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty podána

Vakcína Comirnaty Vám nesmí být podána

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co Vám byla v minulosti podána tato vakcína,
- jste v souvislosti s očkováním nervózní nebo jste někdy po jakékoli injekci omdlel(a),
- máte závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování můžete

podstoupit, pokud máte mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,

- máte krvácivé potíže, lehce se Vám tvoří modřiny nebo užíváte lék, který zabraňuje srážení krve,
- máte oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užíváte lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u Vás vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho budou chráněny.

Účinnost vakcíny Comirnaty může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty. V těchto případech byste měl(a) i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i Vaše blízké kontakty. Proberte příslušná individuální doporučení se svým lékařem.

Děti

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro děti ve věku do 12 let.

Pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a o tom, zda Vám byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tato vakcína podána.

Vakcínu Comirnaty lze podávat během těhotenství. Velké množství informací o těhotných ženách očkováných vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu.

Vakcínu Comirnaty lze podávat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před řízením nebo obsluhou strojů počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

Vakcína Comirnaty obsahuje draslík a sodík

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě

„bez draslíku“.

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se vakcína Comirnaty podává

Vakcína Comirnaty se podává po naředění jako injekce o objemu 0,3 ml do svalu v horní části paže.

Bude Vám podána 1 injekce bez ohledu na to, zda jste již dříve byl(a) očkovan(a) vakcínou proti onemocnění COVID-19.

Jestliže jste již dříve byl(a) očkovan(a) vakcínou proti onemocnění COVID-19, je třeba, abyste dávku vakcíny Comirnaty dostal(a) nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Některé z těchto nežádoucích účinků se o něco častěji vyskytovaly u dospívajících ve věku 12 až 15 let než u dospělých.

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- zarudnutí v místě injekce
- pocit na zvracení, zvracení
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závrať
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečnicku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#)**. Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -90 °C až -60 °C. Neotevřené injekční lahvičky mohou být uchovávány a transportovány při teplotě -25 °C až -15 °C po jednotlivou dobu až 2 týdny a mohou být vráceny do prostoru pro uchovávání při teplotě -90 °C až -60 °C, nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).

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

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 195 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 3 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Přenesení zmrazených injekčních lahviček uchovávaných při velmi nízké teplotě (< -60 °C)

- Zásobníky injekčních lahviček uzavřené víkem obsahující 195 injekčních lahviček, které byly vyjmuty z prostoru pro uchovávání při velmi nízké teplotě ve zmrazeném stavu (< -60 °C), smí být uchovávány maximálně 5 minut při teplotě až 25 °C.
- Zásobníky injekčních lahviček s otevřeným víkem nebo zásobníky injekčních lahviček obsahující méně než 195 injekčních lahviček, které byly vyjmuty z prostoru pro uchovávání při velmi nízké teplotě ve zmrazeném stavu (< -60 °C), smí být uchovávány maximálně 3 minuty při teplotě až 25 °C.
- Poté, co jsou zásobníky s injekčními lahvičkami vráceny do prostoru pro uchovávání ve

zmrazeném stavu po vystavení teplotě až 25 °C, musí zůstat ve zmrazeném stavu po dobu nejméně 2 hodin než je lze znovu vyjmout.

Přenesení zmrazených injekčních lahviček uchovávaných při teplotě -25 °C až -15 °C

- Zásobníky injekčních lahviček uzavřené víkem obsahující 195 injekčních lahviček, které byly vyjmuty z prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu (-25 °C až -15 °C), smí být uchovávány maximálně 3 minuty při teplotě až 25 °C.
- Zásobníky injekčních lahviček s otevřeným víkem nebo zásobníky injekčních lahviček obsahující méně než 195 injekčních lahviček, které byly vyjmuty z prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu (-25 °C až -15 °C), smí být uchovávány maximálně 1 minutu při teplotě až 25 °C.

Jakmile je injekční lahvička vyjmuta ze zásobníku na injekční lahvičky, má být rozmrazena pro použití.

Po rozmrazení se má vakcína naředit a okamžitě použít. Údaje o stabilitě v době používání prokázaly, že po vyjmutí z mrazáku lze neředitou vakcínu před použitím uchovávat po dobu až 1 měsíce při teplotě 2 °C až 8 °C; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Během doby použitelnosti trávající 1 měsíc při teplotě 2 °C až 8 °C lze přípravek transportovat až po dobu 48 hodin. Neotevřenou vakcínu lze před použitím uchovávat po dobu až 2 hodin při teplotách do 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po naředití vakcínu uchovávejte a transportujte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 6 hodin. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Po jednorázovém vyjmutí z mrazničky a naředití se mají injekční lahvičky označit novým datem a časem pro likvidaci. Po jednorázovém rozmrazení se vakcína nesmí znovu zmrazit.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete, že jsou v naředitém roztoku částice nebo že roztok změnil barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty obsahuje

- Léčivou látkou mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) je tozinameran. Po naředití injekční lahvička obsahuje 6 dávek, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramů tozinameranu.
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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
 - chlorid draselný
 - dihydrogenfosforečnan draselný
 - chlorid sodný
 - dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
 - sacharosa
 - voda pro injekci
 - hydroxid sodný (pro úpravu pH)
 - kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

Jak vakcína Comirnaty vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 6 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a odtrhovacím fialovým plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikost balení: 195 injekčních lahviček

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávejte vakcínu Comirnaty intramuskulárně po naředění jako jednu dávku 0,3 ml bez ohledu na to, zda pacient již dříve podstoupil očkování proti onemocnění COVID-19.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

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

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **fialové plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty 30 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi** (12 let a starší).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Injekční lahvička se uchovává zmrazená a před ředěním se musí rozmrazit. Zmrazené injekční lahvičky je třeba přenést do prostředí o teplotě 2 °C až 8 °C, aby se rozmrazily. Rozmrazení balení 195 injekčních lahviček může trvat 3 hodiny. Alternativně lze zmrazené injekční lahvičky rozmrazovat po dobu 30 minut při teplotě do 30 °C pro okamžité použití.
- Neotevřenou injekční lahvičku lze **uchovávat až 1 měsíc při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné **datum použitelnosti (EXP)**. Během doby použitelnosti trvající 1 měsíc při teplotě 2 °C až 8 °C lze přípravek transportovat až po dobu 48 hodin.
- Rozmrazenou injekční lahvičku nechejte dosáhnout pokojové teploty. Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 2 hodiny při teplotě do 30 °C. S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Ředění

- Před ředěním injekční lahvičku 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před naředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé neprůhledné amorfní

částice.

- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce **1,8 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)** za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.
- Nasátím 1,8 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- Disperzi 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Naředěná vakcína se má jevit jako téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **Po naředění** uchovávejte vakcínu při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji během **6 hodin**, včetně doby transportu.
- Naředěnou disperzi nezmrazujte ani s ní netřepejte. Pokud je v chladu, nechte naředěnou disperzi před použitím dosáhnout pokojové teploty.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Po naředění obsahuje injekční lahvička 2,25 ml, ze kterých lze získat 6 dávek po 0,3 ml.
- Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
- Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty.
K získání šesti 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 šesti dávků z jedné injekční lahvičky.
- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 6 hodin po naředění, zlikvidujte.

Likvidace

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty 30 mikrogramů/dávku injekční disperze Dospělí a dospívající od 12 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 tozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tato vakcína podána, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty podána
3. Jak se vakcína Comirnaty podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty a k čemu se používá

Comirnaty je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů/dávku injekční disperze se podává dospělým a dospívajícím ve věku 12 let a starším.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vás vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty podána

Vakcína Comirnaty Vám nesmí být podána

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co Vám byla v minulosti podána tato vakcína,
- jste v souvislosti s očkováním nervózní nebo jste někdy po jakékoli injekci omdlel(a),
- máte závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování můžete

podstoupit, pokud máte mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,

- máte krvácivé potíže, lehce se Vám tvoří modřiny nebo užíváte lék, který zabraňuje srážení krve,
- máte oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užíváte lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u Vás vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho budou chráněny.

Účinnost vakcíny Comirnaty může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty. V těchto případech byste měl(a) i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i Vaše blízké kontakty. Proberte příslušná individuální doporučení se svým lékařem.

Děti

Vakcína Comirnaty 30 mikrogramů/dávku injekční disperze není určena pro děti ve věku do 12 let.

Pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a o tom, zda Vám byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tato vakcína podána.

Vakcínu Comirnaty lze podávat během těhotenství. Velké množství informací o těhotných ženách očkováných vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu.

Vakcínu Comirnaty lze podávat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před řízením nebo obsluhou strojů počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty podává

Vakcína Comirnaty se podává jako injekce o objemu 0,3 ml do svalu v horní části paže.

Bude Vám podána 1 injekce bez ohledu na to, zda jste již dříve byl(a) očkovan(a) vakcínou proti onemocnění COVID-19.

Jestliže jste již dříve byl(a) očkovan(a) vakcínou proti onemocnění COVID-19, je třeba, abyste dávku vakcíny Comirnaty dostal(a) nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Některé z těchto nežádoucích účinků se o něco častěji vyskytovaly u dospívajících ve věku 12 až 15 let než u dospělých.

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- zarudnutí v místě injekce
- pocit na zvracení, zvracení
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závrať
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečníku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného [Dodatku V](#). Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

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

Vícedávkové injekční lahvičky: Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Rozmrazené injekční lahvičky: Po vyjmutí z prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rozmrazení nemůže být vakcína znovu zmrazena.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Otevřené injekční lahvičky: Po prvním vpichu vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty obsahuje

- Léčivou látkou mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) je tozinameran.
 - Jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramů tozinameranu.
 - Vícedávková injekční lahvička obsahuje 6 dávek, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramů tozinameranu.
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává buď:

- v jednodávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 1 dávku. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem; nebo
- ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 6 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikost balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček

Velikost balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 nebo 195 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19

55116 Mainz

Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávejte vakcínu Comirnaty intramuskulárně jako jednu dávku 0,3 ml bez ohledu na to, zda pacient již dříve podstoupil očkování proti onemocnění COVID-19.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

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

- **Zkontrolujte, zda má injekční lahvička šedé plastové víčko a název přípravku je Comirnaty 30 mikrogramů/dávku injekční disperze (12 let a starší).**
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
 - Jednodávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
 - Vícedávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- Alternativně lze jednotlivě 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže:
 - Jednodávkové injekční lahvičky
 - Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.
 - Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
 - Vícedávkové injekční lahvičky
 - Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.
 - Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
 - Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty.

K získání šesti 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 šesti dávků z jedné injekční lahvičky.

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, zlikvidujte.

Likvidace

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi Děti ve věku 5 až 11 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 tozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vašemu dítěti podána, protože obsahuje důležité údaje týkající se Vašeho dítěte.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty podána
3. Jak se vakcína Comirnaty podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty a k čemu se používá

Comirnaty je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Vakcína Comirnaty 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává dětem ve věku 5 až 11 let.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vašeho dítěte vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty podána

Vakcína Comirnaty nesmí být podána

- jestliže je Vaše dítě alergické na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vaše dítě:

- někdy mělo závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co mu byla v minulosti podána tato vakcína,
- je v souvislosti s očkováním nervózní nebo někdy po jakékoli injekci omdlelo,

- má závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování může Vaše dítě podstoupit, pokud má mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
- má krvácivé potíže, lehce se mu tvoří modřiny nebo užívá lék, který zabraňuje srážení krve,
- má oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užívá lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u něj vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho bude chráněno Vaše dítě.

Účinnost vakcíny Comirnaty může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty. V těchto případech má Vaše dítě i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i blízké kontakty Vašeho dítěte. Proberte příslušná individuální doporučení s lékařem Vašeho dítěte.

Děti

Vakcína Comirnaty 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro děti ve věku do 5 let.

Pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty

Informujte lékaře nebo lékárníka Vašeho dítěte o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, a o tom, zda mu byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud je Vaše dcera těhotná nebo kojí, poraďte se s jejím lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než jí bude tato vakcína podána.

Vakcínu Comirnaty lze podávat během těhotenství. Velké množství informací o těhotných ženách očkováných vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu.

Vakcínu Comirnaty lze podávat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit schopnost Vašeho dítěte obsluhovat stroje nebo provádět aktivity, jako je jízda na kole. Před znovuzahájením aktivit, které vyžadují plnou pozornost Vašeho dítěte, počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty podává

Vakcína Comirnaty se podává po naředění jako injekce o objemu 0,2 ml do svalu v horní části paže Vašeho dítěte.

Vašemu dítěti bude podána 1 injekce bez ohledu na to, zda již dříve bylo očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19.

Jestliže Vaše dítě již dříve bylo očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, je třeba, aby dávku vakcíny Comirnaty dostalo nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- pocit na zvracení, zvracení
- zarudnutí v místě injekce ('velmi časté' ve věku od 5 do 11 let)
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závrat'
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečníku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#). Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchování, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 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.

Po jednorázovém vyjmutí z mrazničky může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po jednorázovém rozmrazení se vakcína nesmí znovu zmrazit.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po naředění vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete, že jsou v naředěném roztoku částice nebo že roztok změnil barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého

lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty obsahuje

- Léčivou látkou mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) je tozinameran. Po naředění injekční lahvička obsahuje 10 dávek, jedna dávka 0,2 ml obsahuje 10 mikrogramů tozinameranu.
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 10 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a odtrhovacím oranžovým plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikosti balení: 10 nebo 195 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávejte vakcínu Comirnaty intramuskulárně po naředění jako jednu dávku 0,2 ml bez ohledu na to, zda dítě již dříve podstoupilo očkování proti onemocnění COVID-19.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

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

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **oranžové plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi** (děti ve věku 5 až 11 let).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfní částice.
- 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.
- Nasátím 1,3 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **Po naředění** uchovávejte vakcínu při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji během **12 hodin**.
- Naředěnou disperzi nezmrázujte ani s ní netřepejte. Pokud je v chladu, nechte naředěnou disperzi před použitím dosáhnout pokojové teploty.

Příprava dávek 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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi Kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 tozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vašemu dítěti podána, protože obsahuje důležité údaje týkající se Vašeho dítěte.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty podána
3. Jak se vakcína Comirnaty podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty a k čemu se používá

Comirnaty je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Vakcína Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává kojencům a dětem ve věku 6 měsíců až 4 roky.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vašeho dítěte vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty podána

Vakcína Comirnaty nesmí být podána

- jestliže je Vaše dítě alergické na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vaše dítě:

- někdy mělo závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co mu byla v minulosti podána tato vakcína,
- je v souvislosti s očkováním nervózní nebo někdy po jakékoli injekci omdlelo,

- má závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování může Vaše dítě podstoupit, pokud má mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
- má krvácivé potíže, lehce se mu tvoří modřiny nebo užívá lék, který zabraňuje srážení krve,
- má oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užívá lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u něj vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho bude chráněno Vaše dítě.

Účinnost vakcíny Comirnaty může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty. V těchto případech má Vaše dítě i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i blízké kontakty Vašeho dítěte. Proberte příslušná individuální doporučení s lékařem Vašeho dítěte.

Děti

Vakcína Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro děti ve věku od 5 do 11 let.

Pro děti ve věku od 5 do 11 let jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty

Informujte lékaře nebo lékárníka Vašeho dítěte o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, a o tom, zda mu byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Vakcína Comirnaty 3 mikrogramy/dávku injekční disperze není určena pro osoby starší 5 let.

Podrobnosti o použití u osob starších 5 let naleznete v příbalové informaci k jiným lékovým formám.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit schopnost Vašeho dítěte obsluhovat stroje nebo provádět aktivity, jako je jízda na kole. Před znovuzahájením aktivit, které vyžadují plnou pozornost Vašeho dítěte, počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty podává

Pokud je Vaše dítě kojeneček ve věku 6 měsíců až méně než 12 měsíců, dostane vakcínu Comirnaty po naředění jako injekci o objemu 0,2 ml do stehenního svalu. Pokud je Vaše dítě kojeneček nebo dítě ve věku od 1 roku, dostane vakcínu Comirnaty po naředění jako injekci o objemu 0,2 ml do stehenního

svalu nebo do svalu v horní části paže.

Pokud Vaše dítě nepodstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 ani v minulosti neprodělalo infekci onemocněním COVID-19, dostane nejvýše 3 injekce (celkový počet dávek nutný pro základní očkování). Aby bylo základní očkování dokončeno, doporučuje se, aby byla druhá dávka dítěti podána 3 týdny po první dávce a třetí dávka nejdříve 8 týdnů po druhé dávce.

Pokud Vaše dítě již dříve podstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo prodělalo onemocnění COVID-19, dostane 1 injekci. Jestliže bylo Vaše dítě již dříve očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, dávku vakcíny Comirnaty má dostat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud Vaše dítě mezi jednotlivými dávkami základního očkování dosáhne věku 5 let, má toto očkování dokončit se stejnou dávkou 3 mikrogramů.

Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty.

Zaměnitelnost

Jako základní očkování může Vaše dítě dostat buď vakcínu Comirnaty, vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, nebo vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 (nebo jejich kombinaci). Nemá ale dostat více dávek, než je celkový počet dávek potřebný pro základní očkování. Základní očkování má Vaše dítě podstoupit pouze jednou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- podrážděnost (od 6 měsíců do < 2 let)
- v místě injekce: bolest/citlivost, zduření
- únava, bolest hlavy
- ospalost (od 6 měsíců do < 2 let)
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- pocit na zvracení, zvracení
- zarudnutí v místě injekce ('velmi časté' ve věku od 6 měsíců do 11 let)
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka ('časté' ve věku od 6 měsíců do < 2 let) nebo svědění
- snížená chuť k jídlu ('velmi časté' ve věku od 6 měsíců do < 2 let)
- závrať
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečníku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#)**. Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

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

Po jednorázovém vyjmutí z mrazničky může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po jednorázovém rozmrazení se vakcína nesmí znovu zmrazit.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po naředění vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete, že jsou v naředěném roztoku částice nebo že roztok změnil barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty obsahuje

- Léčivou látkou mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) je tozinameran. Po naředění injekční lahvička obsahuje 10 dávek, jedna dávka 0,2 ml obsahuje 3 mikrogramy tozinameranu.
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 10 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a odtrhovacím hnědočerveným plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokud dítě nepodstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 ani nemá v anamnéze infekci virem SARS-CoV-2, podávejte vakcínu Comirnaty intramuskulárně po naředění jako základní cyklus maximálně 3 dávek (celkový počet dávek potřebný pro základní očkování) (každá po 0,2 ml);

druhá dávka má být podána 3 týdny po první dávce, a následně má být podána třetí dávka nejdříve 8 týdnů po druhé dávce k dokončení primárního schématu.

Pokud dítě podstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo má v anamnéze předchozí infekci virem SARS-CoV-2, podávejte vakcínu Comirnaty intramuskulárně po naředění jako jednu dávku 0,2 ml. Jestliže bylo dítě již dříve očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, má dostat dávku vakcíny Comirnaty nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

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

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **hnědočervené plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi** (kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 2 hodiny. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřeptejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.
- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce **2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)** za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.
- Nasátím 2,2 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- Disperzi 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřeptejte.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **Po naředění** uchovávejte vakcínu při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji během **12 hodin**.
- Naředěnou disperzi nezmrazujte ani s ní netřeptejte. Pokud je v chladu, nechte naředěnou disperzi před použitím dosáhnout pokojové teploty.

Příprava dávek 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 kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky.

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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze Dospělí a dospívající od 12 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 tozinameran/riltozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tato vakcína podána, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.1 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 a k čemu se používá

Comirnaty Original/Omicron BA.1 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Podává se dospělým a dospívajícím ve věku 12 let a starším.

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 je určena pouze pro jednotlivce, kteří již předtím absolvovali alespoň základní očkování proti onemocnění COVID-19.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vás vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 podána

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 Vám nesmí být podána

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co Vám byla v minulosti podána tato vakcína,
- jste v souvislosti s očkováním nervózní nebo jste někdy po jakékoli injekci omdlel(a),
- máte závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování můžete podstoupit, pokud máte mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
- máte krvácivé potíže, lehce se Vám tvoří modřiny nebo užíváte lék, který zabraňuje srážení krve,
- máte oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užíváte lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u Vás vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho budou chráněny.

Účinnost vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1. V těchto případech byste měl(a) i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i Vaše blízké kontakty. Proberte příslušná individuální doporučení se svým lékařem.

Děti

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze není určena pro děti ve věku do 12 let.

Pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a o tom, zda Vám byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tato vakcína podána.

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 během těhotenství nejsou k dispozici. Ovšem velké množství informací o těhotných ženách očkových původně schválenou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu. Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.1 lze podávat během těhotenství.

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 během kojení nejsou k dispozici. Nicméně se neočekávají žádné účinky na kojeneho novorozence/kojence. Údaje od žen, které kojily po očkování původně schválenou vakcínou Comirnaty, neudávaly riziko nežádoucích účinků kojených

novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.1 lze podávat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před řízením nebo obsluhou strojů počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 podává

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 se podává jako injekce o objemu 0,3 ml do svalu v horní části paže.

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 je určena pouze pro jednotlivce, kteří již předtím absolvovali alespoň základní očkování proti onemocnění COVID-19.

Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.1 lze podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny COVID-19.

Na možnost a termín podání posilovací dávky se zeptejte svého zdravotnického pracovníka.

Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Informace k základnímu očkování osob starších 12 let včetně najdete v příbalové informaci k dalším lékovým formám.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Některé z těchto nežádoucích účinků se o něco častěji vyskytovaly u dospívajících ve věku 12 až 15 let než u dospělých.

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- zarudnutí v místě injekce
- pocit na zvracení, zvracení
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce

- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závrat'
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečnicku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného **Dodatku V**. Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.1 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Po vyjmutí z prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu může být neotevřená injekční lahvička

uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rozmrazení nemůže být vakcína znovu zmrazena.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po prvním vpichu vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 obsahuje

- Léčivými látkami mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) jsou tozinameran a riltozinameran. Injekční lahvička obsahuje 6 dávek, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 15 mikrogramů tozinameranu (Original) a 15 mikrogramů riltozinameranu (Omicron BA.1).
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 6 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikost balení: 10 nebo 195 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dávka vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 je 0,3 ml a podává se intramuskulárně.

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 je určena pouze pro jednotlivce, kteří již předtím absolvovali alespoň základní očkování proti onemocnění COVID-19.

Mezi podáním vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1 a poslední předchozí dávkou vakcíny proti onemocnění COVID-19 má být odstup alespoň 3 měsíců.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.1 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **šedé plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 mikrogramů/dávku injekční disperze)** (12 let a starší).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 6 hodin. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
- Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.1.
K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.
- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, zlikvidujte.

Likvidace

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze Dospělí a dospívající od 12 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 tozinameran/famtozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tato vakcína podána, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a k čemu se používá

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2. Podává se dospělým a dospívajícím ve věku 12 let a starším.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vás vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 Vám nesmí být podána

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co Vám byla v minulosti podána tato vakcína,
- jste v souvislosti s očkováním nervózní nebo jste někdy po jakékoli injekci omdlel(a),
- máte závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování můžete

podstoupit, pokud máte mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,

- máte krvácivé potíže, lehce se Vám tvoří modřiny nebo užíváte lék, který zabraňuje srážení krve,
- máte oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užíváte lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u Vás vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho budou chráněny.

Účinnost vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. V těchto případech byste měl(a) i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i Vaše blízké kontakty. Proberte příslušná individuální doporučení se svým lékařem.

Děti

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze není určena pro děti ve věku do 12 let.

Pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a o tom, zda Vám byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tato vakcína podána.

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během těhotenství nejsou k dispozici. Ovšem velké množství informací o těhotných ženách očkováných původně schválenou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu. Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lze podávat během těhotenství.

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během kojení nejsou k dispozici. Nicméně se neočekávají žádné účinky na kojeneho novorozence/kojence. Údaje od žen, které kojily po očkování původně schválenou vakcínou Comirnaty, neudávaly riziko nežádoucích účinků kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lze podávat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit Vaši

schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před řízením nebo obsluhou strojů počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podává

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se podává jako injekce o objemu 0,3 ml do svalu v horní části paže.

Bude Vám podána 1 injekce bez ohledu na to, zda jste již dříve byl(a) očkován(a) vakcínou proti onemocnění COVID-19.

Jestliže jste již dříve byl(a) očkován(a) vakcínou proti onemocnění COVID-19, je třeba, abyste dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dostal(a) nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Některé z těchto nežádoucích účinků se o něco častěji vyskytovaly u dospívajících ve věku 12 až 15 let než u dospělých.

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- zarudnutí v místě injekce
- pocit na zvracení, zvracení
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závrať
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečnicku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného [Dodatku V](#). Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

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

Vícedávkové injekční lahvičky: Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Rozmrazené injekční lahvičky: Po vyjmutí z prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rozmrazení nemůže být vakcína znovu

zmrazena.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Otevřené injekční lahvičky: Po prvním vpichu vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 obsahuje

- Léčivými látkami mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) jsou tozinameran a famtozinameran.
 - Jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 15 mikrogramů tozinameranu (Original) a 15 mikrogramů famtozinameranu (Omicron BA.4-5).
 - Vícedávková injekční lahvička obsahuje 6 dávek, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 15 mikrogramů tozinameranu (Original) a 15 mikrogramů famtozinameranu (Omicron BA.4-5).
- Dalšími složkami jsou:
 - ((4-hydroxybutyl)azanediy)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

Jak vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává:

- V jednodávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 1 dávku. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem; nebo
- Ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 6 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikosti balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček

Velikosti balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 nebo 195 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávejte vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulárně jako jednu dávku 0,3 ml bez ohledu na to, zda pacient již dříve podstoupil očkování proti onemocnění COVID-19.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **šedé plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramů)/dávku injekční disperze** (12 let a starší).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
 - Jednodávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
 - Vícedávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se

příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže:

- Jednodávkové injekční lahvičky
 - Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.
 - Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Vícedávkové injekční lahvičky
 - Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.
 - Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
 - Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, zlikvidujte.

Likvidace

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku koncentrát pro injekční disperzi Děti ve věku 5 až 11 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 tozinameran/famtozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vašemu dítěti podána, protože obsahuje důležité údaje týkající se Vašeho dítěte.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a k čemu se používá

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2. Podává se dětem ve věku 5 až 11 let.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vašeho dítěte vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nesmí být podána

- jestliže je Vaše dítě alergické na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vaše dítě:

- někdy mělo závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co mu byla v minulosti podána tato vakcína,
- je v souvislosti s očkováním nervózní nebo někdy po jakékoli injekci omdlelo,

- má závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování může Vaše dítě podstoupit, pokud má mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
- má krvácivé potíže, lehce se mu tvoří modřiny nebo užívá lék, který zabraňuje srážení krve,
- má oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užívá lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u něj vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho bude chráněno Vaše dítě.

Účinnost vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. V těchto případech má Vaše dítě i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i blízké kontakty Vašeho dítěte. Proberte příslušná individuální doporučení s lékařem Vašeho dítěte.

Děti

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro děti mladší 5 let.

Pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informujte lékaře nebo lékárníka Vašeho dítěte o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, a o tom, zda mu byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud je Vaše dcera těhotná nebo kojí, poraďte se s jejím lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než jí bude tato vakcína podána.

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během těhotenství nejsou k dispozici. Ovšem velké množství informací o těhotných ženách očkováných původně schválenou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu. Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lze podávat během těhotenství.

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během kojení nejsou k dispozici. Nicméně se neočekávají žádné účinky na kojeneho novorozence/kojence. Údaje od žen, které kojily po očkování původně schválenou vakcínou Comirnaty, neudávaly riziko nežádoucích účinků kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lze podávat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit schopnost Vašeho dítěte obsluhovat stroje nebo provádět aktivity, jako je jízda na kole. Před znovuzahájením aktivit, které vyžadují plnou pozornost Vašeho dítěte, počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podává

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se podává po naředění jako injekce o objemu 0,2 ml do svalu v horní části paže Vašeho dítěte.

Vašemu dítěti bude podána 1 injekce bez ohledu na to, zda již dříve bylo očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19.

Jestliže Vaše dítě již dříve bylo očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, je třeba, aby dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dostalo nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- pocit na zvracení, zvracení
- zarudnutí v místě injekce ('velmi časté' ve věku od 5 do 11 let)
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závrať
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu

- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečníku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#). Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 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.

Po jednorázovém vyjmutí z mrazničky může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po jednorázovém rozmrazení se vakcína nesmí znovu zmrazit.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po naředení vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete, že jsou v naředeném roztoku částice nebo že roztok změnil barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 obsahuje

- Léčivými látkami mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) jsou tozinameran a famtozinameran. Po naředení injekční lahvička obsahuje 10 dávek, jedna dávka 0,2 ml obsahuje 5 mikrogramů tozinameranu (Original) a 5 mikrogramů famtozinameranu (Omicron BA.4-5).
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 10 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a odtrhovacím oranžovým plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikosti balení: 10 nebo 195 injekčních lahviček
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávejte vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulárně po naředění jako jednu dávku 0,2 ml bez ohledu na to, zda pacient již dříve podstoupil očkování proti onemocnění COVID-19.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **oranžové plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku koncentrát pro injekční disperzi** (děti ve věku 5 až 11 let).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfní částice.
- 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.
- Nasátím 1,3 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **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 dávek 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 Original/Omicron BA.4-5 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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku injekční disperze Děti ve věku 5 až 11 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 tozinameran/famtozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vašemu dítěti podána, protože obsahuje důležité údaje týkající se Vašeho dítěte.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a k čemu se používá

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2. Podává se dětem ve věku 5 až 11 let.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vašeho dítěte vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nesmí být podána

- jestliže je Vaše dítě alergické na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vaše dítě:

- někdy mělo závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co mu byla v minulosti podána tato vakcína,
- je v souvislosti s očkováním nervózní nebo někdy po jakékoli injekci omdlelo,

- má závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování může Vaše dítě podstoupit, pokud má mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
- má krvácivé potíže, lehce se mu tvoří modřiny nebo užívá lék, který zabraňuje srážení krve,
- má oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užívá lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u něj vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho bude chráněno Vaše dítě.

Účinnost vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. V těchto případech má Vaše dítě i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i blízké kontakty Vašeho dítěte. Proberte příslušná individuální doporučení s lékařem Vašeho dítěte.

Děti

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů)/dávku injekční disperze není určena pro děti ve věku do 5 let.

Pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informujte lékaře nebo lékárníka Vašeho dítěte o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, a o tom, zda mu byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud je Vaše dcera těhotná nebo kojí, poraďte se s jejím lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než jí bude tato vakcína podána.

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během těhotenství nejsou k dispozici. Ovšem velké množství informací o těhotných ženách očkovaných původně schválenou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu. Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lze podávat během těhotenství.

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 během kojení nejsou k dispozici. Nicméně se neočekávají žádné účinky na kojeneho novorozence/kojence. Údaje od žen, které kojily po očkování původně schválenou vakcínou Comirnaty, neudávaly riziko nežádoucích účinků kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lze podávat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit schopnost Vašeho dítěte obsluhovat stroje nebo provádět aktivity, jako je jízda na kole. Před znovuzahájením aktivit, které vyžadují plnou pozornost Vašeho dítěte, počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podává

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 se podává jako injekce o objemu 0,3 ml do svalu v horní části paže Vašeho dítěte.

Vašemu dítěti bude podána 1 injekce bez ohledu na to, zda již dříve bylo očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19.

Jestliže Vaše dítě již dříve bylo očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, je třeba, aby dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dostalo nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- pocit na zvracení, zvracení
- zarudnutí v místě injekce („velmi časté“ ve věku od 5 do 11 let)
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závrať
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu

- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečníku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#). Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchování, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

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

Vícedávkové injekční lahvičky: Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Rozmrazené injekční lahvičky: Po vyjmutí z prostoru pro uchování ve zmrazeném stavu může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen

novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rozmrazení nemůže být vakcína znovu zmrazena.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Otevřené injekční lahvičky: Po prvním vpichu vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 obsahuje

- Léčivými látkami mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) jsou tozinameran a famtozinameran.
 - Jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 5 mikrogramů tozinameranu (Original) a 5 mikrogramů famtozinameranu (Omicron BA.4-5).
 - Vícedávková injekční lahvička obsahuje 6 dávek, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 5 mikrogramů tozinameranu (Original) a 5 mikrogramů famtozinameranu (Omicron BA.4-5).
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je čirá až lehce opalizující disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává:

- V jednodávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 1 dávku. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a modrým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem; nebo
- Ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 6 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a modrým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikost balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček

Velikost balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávejte vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulárně jako jednu dávku 0,3 ml bez ohledu na to, zda pacient již dříve podstoupil očkování proti onemocnění COVID-19.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **modré plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramů/dávku injekční disperze)** (děti ve věku 5 až 11 let).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
 - Jednodávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
 - Vícedávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převrat'te. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako čirá až lehce opalizující disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.

- Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže:
 - Jednodávkové injekční lahvičky
 - Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.
 - Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
 - Vícedávkové injekční lahvičky
 - Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.
 - Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
 - Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pro děti ve věku 5 až 11 let.

K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, zlikvidujte.

Likvidace

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu)/dávku koncentrát pro injekční disperzi

Kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 tozinameran/famtozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vašemu dítěti podána, protože obsahuje důležité údaje týkající se Vašeho dítěte.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a k čemu se používá

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2. Podává se kojencům a dětem ve věku 6 měsíců až 4 roky.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vašeho dítěte vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podána

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nesmí být podána

- jestliže je Vaše dítě alergické na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vaše dítě:

- někdy mělo závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co mu byla v minulosti podána tato vakcína,

- je v souvislosti s očkováním nervózní nebo někdy po jakékoli injekci omdlelo,
- má závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování může Vaše dítě podstoupit, pokud má mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
- má krvácivé potíže, lehce se mu tvoří modřiny nebo užívá lék, který zabraňuje srážení krve,
- má oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užívá lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u něj vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho bude chráněno Vaše dítě.

Účinnost vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. V těchto případech má Vaše dítě i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i blízké kontakty Vašeho dítěte. Proberte příslušná individuální doporučení s lékařem Vašeho dítěte.

Děti

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu)/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro děti ve věku od 5 do 11 let.

Pro děti ve věku od 5 do 11 let jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informujte lékaře nebo lékárníka Vašeho dítěte o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, a o tom, zda mu byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu)/dávku injekční disperze není určena pro osoby starší 5 let.

Podrobnosti o použití u osob starších 5 let naleznete v příbalové informaci k jiným lékovým formám.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit schopnost Vašeho dítěte obsluhovat stroje nebo provádět aktivity, jako je jízda na kole. Před znovuzahájením aktivit, které vyžadují plnou pozornost Vašeho dítěte, počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podává

Pokud je Vaše dítě kojeneček ve věku 6 měsíců až méně než 12 měsíců, dostane vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 po naředění jako injekci o objemu 0,2 ml do stehenního svalu. Pokud je Vaše dítě kojeneček nebo dítě od 1 roku, dostane vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 po naředění jako injekci o objemu 0,2 ml do stehenního svalu nebo do svalu v horní části paže.

Pokud Vaše dítě nepodstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 ani v minulosti neprodělalo infekci onemocněním COVID-19, dostane nejvýše 3 injekce (celkový počet dávek nutný pro základní očkování).

Aby bylo základní očkování dokončeno, doporučuje se, aby byla druhá dávka dítěti podána 3 týdny po první dávce a třetí dávka nejdříve 8 týdnů po druhé dávce.

Pokud Vaše dítě již dříve podstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo prodělalo onemocnění COVID-19, dostane 1 injekci. Jestliže bylo Vaše dítě již dříve očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 má dostat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud Vaše dítě mezi jednotlivými dávkami základního očkování dosáhne věku 5 let, má toto očkování dokončit se stejnou dávkou 3 mikrogramů.

Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Zaměnitelnost

Jako základní očkování může Vaše dítě dostat buď vakcínu Comirnaty, nebo vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (nebo jejich kombinaci). Nemá ale dostat více dávek, než je celkový počet dávek potřebný pro základní očkování. Základní očkování má Vaše dítě podstoupit pouze jednou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- podrážděnost (od 6 měsíců do < 2 let)
- v místě injekce: bolest/citlivost, zduření
- únava, bolest hlavy
- ospalost (od 6 měsíců do < 2 let)
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- pocit na zvracení, zvracení
- zarudnutí v místě injekce ('velmi časté' ve věku od 6 měsíců do 11 let)
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka ('časté' ve věku od 6 měsíců do < 2 let) nebo svědění
- snížená chuť k jídlu ('velmi časté' ve věku od 6 měsíců do < 2 let)
- závrat'
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečníku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#)**. Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující

10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 2 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Po jednorázovém vyjmutí z mrazničky může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po jednorázovém rozmrazení se vakcína nesmí znovu zmrazit.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po nařazení vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete, že jsou v nařazeném roztoku částice nebo že roztok změnil barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 obsahuje

- Léčivými látkami mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) jsou tozinameran a famtozinameran. Po nařazení injekční lahvička obsahuje 10 dávek, jedna dávka 0,2 ml obsahuje 1,5 mikrogramu tozinameranu (Original) a 1,5 mikrogramu famtozinameranu (Omicron BA.4-5).
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává ve vícedávkové číré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 10 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a odtrhovacím hnědočerveným plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokud dítě nepodstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 ani nemá v anamnéze infekci virem SARS-CoV-2, podávejte vakcínu Comirnaty intramuskulárně po naředění jako základní cyklus maximálně 3 dávek (celkový počet dávek potřebný pro základní očkování) (každá po 0,2 ml); druhá dávka má být podána 3 týdny po první dávce, a následně má být podána třetí dávka nejdříve 8 týdnů po druhé dávce k dokončení primárního schématu.

Pokud dítě podstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo má v anamnéze předchozí infekci virem SARS-CoV-2, podávejte vakcínu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 intramuskulárně po naředění jako jednu dávku 0,2 ml. Jestliže bylo dítě již dříve očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, má dostat dávku vakcíny Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **hnědočervené plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramu/dávku koncentrát pro injekční disperzi)** (kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 2 hodiny. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání 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**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřeptejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.
- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce **2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)** za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.
- Nasátím 2,2 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- Disperzi 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřeptejte.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
 - **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 dávek 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 Original/Omicron BA.4-5 pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky.
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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze Dospělí a dospívající od 12 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 raxtozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tato vakcína podána, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá

Comirnaty Omicron XBB.1.5 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze se podává dospělým a dospívajícím ve věku 12 let a starším.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vás vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 Vám nesmí být podána

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co Vám byla v minulosti podána tato vakcína,

- jste v souvislosti s očkováním nervózní nebo jste někdy po jakékoli injekci omdlel(a),
- máte závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování můžete podstoupit, pokud máte mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
- máte krvácivé potíže, lehce se Vám tvoří modřiny nebo užíváte lék, který zabraňuje srážení krve,
- máte oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užíváte lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u Vás vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho budou chráněny.

Účinnost vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5. V těchto případech byste měl(a) i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i Vaše blízké kontakty. Proberte příslušná individuální doporučení se svým lékařem.

Děti

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze není určena pro děti ve věku do 12 let.

Pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a o tom, zda Vám byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tato vakcína podána.

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během těhotenství. Velké množství informací o těhotných ženách očkováných původně registrovanou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru ale neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu. Vakcínu Comirnaty XBB.1.5 lze podávat během těhotenství.

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během kojení. Nejsou ale očekávány žádné účinky na kojeného novorozence/kojence. Observační údaje od žen, které po očkování původně registrovanou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 lze během kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před řízením nebo obsluhou strojů počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 se podává jako injekce o objemu 0,3 ml do svalu v horní části paže.

Bude Vám podána 1 injekce bez ohledu na to, zda jste již dříve byl(a) očkovan(a) vakcínou proti onemocnění COVID-19.

Jestliže jste již dříve byl(a) očkovan(a) vakcínou proti onemocnění COVID-19, je třeba, abyste dávku vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 dostal(a) nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Některé z těchto nežádoucích účinků se o něco častěji vyskytovaly u dospívajících ve věku 12 až 15 let než u dospělých.

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- zarudnutí v místě injekce
- pocit na zvracení, zvracení
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závrať
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu

- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečnicku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného Dodatku V](#). Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

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

Vícedávkové injekční lahvičky: Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Rozmrazené injekční lahvičky: Po vyjmutí z prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen

novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rozmrazení nemůže být vakcína znovu zmrazena.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Otevřené injekční lahvičky: Po prvním vpichu vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahuje

- Léčivou látkou mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) je raxtozinameran.
 - Jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramů raxtozinameranu.
 - Vícedávková injekční lahvička obsahuje 6 dávek, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramů raxtozinameranu.
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává buď:

- v jednodávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 1 dávku. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem; nebo
- ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 6 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a šedým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikost balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček.

Velikost balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 nebo 195 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávejte vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulárně jako jednu dávku 0,3 ml bez ohledu na to, zda pacient již dříve podstoupil očkování proti onemocnění COVID-19.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **šedé plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 mikrogramů)/dávku injekční disperze** (12 let a starší).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
 - Jednodávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
 - Vícedávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže:

- Jednodávkové injekční lahvičky
 - Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.
 - Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Vícedávkové injekční lahvičky
 - Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.
 - Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
 - Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5.

K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, zlikvidujte.

Likvidace

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze v předplněné injekční stříkačce

Dospělí a dospívající od 12 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 raxtozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tato vakcína podána, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá

Comirnaty Omicron XBB.1.5 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze se podává dospělým a dospívajícím ve věku 12 let a starším.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vás vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 Vám nesmí být podána

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané v injekci nebo poté, co Vám byla v minulosti podána tato vakcína,

- jste v souvislosti s očkováním nervózní nebo jste někdy po jakékoli injekci omdlel(a),
- máte závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování můžete podstoupit, pokud máte mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
- máte krvácivé potíže, lehce se Vám tvoří modřiny nebo užíváte lék, který zabraňuje srážení krve,
- máte oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užíváte lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u Vás vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho budou chráněny.

Účinnost vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5. V těchto případech byste měl(a) i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i Vaše blízké kontakty. Proberte příslušná individuální doporučení se svým lékařem.

Děti

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramů/dávku injekční disperze není určena pro děti ve věku do 12 let.

Pro kojence ve věku od 6 měsíců a děti ve věku do 12 let jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a o tom, zda Vám byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tato vakcína podána.

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během těhotenství. Velké množství informací o těhotných ženách očkováných původně registrovanou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru ale neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu. Vakcínu Comirnaty XBB.1.5 lze podávat během těhotenství.

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během kojení. Nejsou ale očekávány žádné účinky na kojeneho novorozence/kojence. Observační údaje od žen, které po očkování původně registrovanou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojeneých novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 lze během kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před řízením nebo obsluhou strojů počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 se podává jako injekce o objemu 0,3 ml do svalu v horní části paže.

Bude Vám podána 1 injekce bez ohledu na to, zda jste již dříve byl(a) očkovan(a) vakcínou proti onemocnění COVID-19.

Jestliže jste již dříve byl(a) očkovan(a) vakcínou proti onemocnění COVID-19, je třeba, abyste dávku vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 dostal(a) nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud máte oslabenou imunitu, můžete dostat další dávky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Některé z těchto nežádoucích účinků se o něco častěji vyskytovaly u dospívajících ve věku 12 až 15 let než u dospělých.

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- zarudnutí v místě injekce
- pocit na zvracení, zvracení
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závrať
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu

- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečnicku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného Dodatku V](#). Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

Zmrazené plastové předplněné injekční stříkačky: Před použitím musí být rozmrazeny. Balení 10 jednodávkových předplněných injekčních stříkaček lze rozmrazovat při teplotě 2 °C až 8 °C. Rozmrazení může trvat 2 hodiny. Zmrazené předplněné injekční stříkačky musí být před použitím úplně rozmrazené.

Krabíčku s 10 zmrazenými předplněnými injekčními stříkačkami lze také rozmrazovat po dobu 60 minut při pokojové teplotě (do 30 °C).

Pokud je jednotlivá zmrazená předplněná injekční stříkačka rozmrazena při pokojové teplotě (do 30 °C) mimo krabíčku, musí být ihned použita.

Zmrazené plastové předplněné injekční stříkačky: Po vyjmutí z prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu mohou být předplněné injekční stříkačky uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Po přenesení předplněných injekčních stříkaček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabičce. Pokud je obdržíte při teplotě 2 °C až 8 °C, zkontrolujte, zda bylo aktualizováno datum použitelnosti. Po rozmrazení nesmí být vakcína znovu zmrazena.

Rozmrazené předplněné injekční stříkačky lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C a lze s nimi manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahuje

- Léčivou látkou mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) je raxtozinameran.
 - Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 dávku, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 30 mikrogramů raxtozinameranu.
- Dalšími složkami jsou:
 - ((4-hydroxybutyl)azanediy)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

Jak vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává jako předplněná injekční stříkačka (1ml dlouhá plastová injekční stříkačka z kopolymeru cyklického olefinu) s pístovou zátkou (syntetická brombutylová pryž) a s krytem hrotu (syntetická brombutylová pryž) bez jehly.

Velikost balení: 10 předplněných injekčních stříkaček

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávejte vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulárně jako jednu dávku 0,3 ml bez ohledu na to, zda pacient již dříve podstoupil očkování proti onemocnění COVID-19.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

Pokyny pro předplněné injekční stříkačky

Zmrazené plastové předplněné injekční stříkačky

- Zmrazené předplněné injekční stříkačky musí být před použitím úplně rozmrazené.
 - Balení 10 jednodávkových předplněných injekčních stříkaček lze rozmrazovat při teplotě 2 °C až 8 °C. Rozmrazení může trvat 2 hodiny.
 - Krabičku s 10 zmrazenými předplněnými injekčními stříkačkami lze také rozmrazovat po dobu 60 minut při pokojové teplotě (do 30 °C).
- Pokud je jednotlivá zmrazená předplněná injekční stříkačka rozmrazena při pokojové teplotě (do 30 °C) mimo krabičku, musí být ihned použita.
- Po přenesení předplněných injekčních stříkaček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabičce. Pokud je obdržíte při teplotě 2 °C až 8 °C, zkontrolujte, zda bylo aktualizováno datum použitelnosti.
- Rozmrazené (předtím zmrazené) předplněné injekční stříkačky mohou být uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Po rozmrazení nesmí být vakcína znovu zmrazena.
- Rozmrazené předplněné injekční stříkačky lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě od 8 °C do 30 °C a lze s nimi manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.
- Pomalým otáčením krytu proti směru hodinových ručiček odstraňte kryt hrotu. Neprotřepávejte. Nasad'te jehlu vhodnou pro intramuskulární injekci a podejte celý objem.

Likvidace

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi Děti ve věku 5 až 11 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 raxtozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vašemu dítěti podána, protože obsahuje důležité údaje týkající se Vašeho dítěte.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá

Comirnaty Omicron XBB.1.5 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává dětem ve věku 5 až 11 let.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vašeho dítěte vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nesmí být podána

- jestliže je Vaše dítě alergické na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vaše dítě:

- někdy mělo závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané

- v injekci nebo poté, co mu byla v minulosti podána tato vakcína,
- je v souvislosti s očkováním nervózní nebo někdy po jakékoli injekci omdlelo,
 - má závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování může Vaše dítě podstoupit, pokud má mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
 - má krvácivé potíže, lehce se mu tvoří modřiny nebo užívá lék, který zabraňuje srážení krve,
 - má oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užívá lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u něj vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho bude chráněno Vaše dítě.

Účinnost vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5. V těchto případech má Vaše dítě i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i blízké kontakty Vašeho dítěte. Proberte příslušná individuální doporučení s lékařem Vašeho dítěte.

Děti

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro děti ve věku do 5 let.

Pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informujte lékaře nebo lékárníka Vašeho dítěte o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, a o tom, zda mu byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud je Vaše dcera těhotná nebo kojí, poraďte se s jejím lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než jí bude tato vakcína podána.

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během těhotenství. Velké množství informací o těhotných ženách očkových vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru ale neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu. Vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 lze podávat během těhotenství.

Zatím nejsou dostupné žádné údaje o používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během kojení. Nejsou ale očekávány žádné účinky na kojeného novorozence/kojence. Observační údaje od žen, které

po očkování původně registrovanou vakcínou Comirnaty kojily, neprokázaly riziko nežádoucích účinků u kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 lze během kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit schopnost Vašeho dítěte obsluhovat stroje nebo provádět aktivity, jako je jízda na kole. Před znovuzahájením aktivit, které vyžadují plnou pozornost Vašeho dítěte, počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 se podává po naředění jako injekce o objemu 0,2 ml do svalu v horní části paže Vašeho dítěte.

Vašemu dítěti bude podána 1 injekce bez ohledu na to, zda již dříve bylo očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19.

Jestliže Vaše dítě již dříve bylo očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, je třeba, aby dávku vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 dostalo nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- pocit na zvracení, zvracení
- zarudnutí v místě injekce ('velmi časté' ve věku od 5 do 11 let)
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závratě

- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečníku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#)**. Uvedte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchování, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 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.

Po jednorázovém vyjmutí z mrazničky může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po jednorázovém rozmrazení se vakcína nesmí znovu zmrazit.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po naředění vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete, že jsou v naředěném roztoku částice nebo že roztok změnil barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahuje

- Léčivou látkou mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) je raxtozinameran. Po naředění injekční lahvička obsahuje 10 dávek, jedna dávka 0,2 ml obsahuje 10 mikrogramů raxtozineranu.
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 10 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a odtrhovacím oranžovým plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikosti balení: 10 nebo 195 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amunds, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávejte vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulárně po naředění jako jednu dávku 0,2 ml

bez ohledu na to, zda dítě již dříve podstoupilo očkování proti onemocnění COVID-19.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **oranžové plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramů)/dávku koncentrát pro injekční disperzi** (děti ve věku 5 až 11 let).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfní částice.
- 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.
- Nasátím 1,3 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- Disperzi 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepte.
- 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.
- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **Po naředění** uchovávejte vakcínu při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji během **12 hodin**.
- Naředěnou disperzi nezmrazujte ani s ní netřepte. Pokud je v chladu, nechte naředěnou disperzi před použitím dosáhnout pokojové teploty.

Příprava dávek 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 Omicron XBB.1.5 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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku injekční disperze Děti ve věku 5 až 11 let mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 raxtozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vašemu dítěti podána, protože obsahuje důležité údaje týkající se Vašeho dítěte.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá

Comirnaty Omicron XBB.1.5 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku injekční disperze se podává dětem ve věku 5 až 11 let.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vašeho dítěte vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nesmí být podána

- jestliže je Vaše dítě alergické na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vaše dítě:

- někdy mělo závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané

- v injekci nebo poté, co mu byla v minulosti podána tato vakcína,
- je v souvislosti s očkováním nervózní nebo někdy po jakékoli injekci omdlelo,
- má závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování může Vaše dítě podstoupit, pokud má mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
- má krvácivé potíže, lehce se mu tvoří modřiny nebo užívá lék, který zabraňuje srážení krve,
- má oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užívá lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u něj vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho bude chráněno Vaše dítě.

Účinnost vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5. V těchto případech má Vaše dítě i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i blízké kontakty Vašeho dítěte. Proberte příslušná individuální doporučení s lékařem Vašeho dítěte.

Děti

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramů/dávku injekční disperze není určena pro děti ve věku do 5 let.

Pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informujte lékaře nebo lékárníka Vašeho dítěte o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, a o tom, zda mu byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Pokud je Vaše dcera těhotná nebo kojí, poraďte se s jejím lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než jí bude tato vakcína podána.

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během těhotenství nejsou k dispozici. Ovšem velké množství informací o těhotných ženách očkových původně schválenou vakcínou Comirnaty během druhého a třetího trimestru neprokázalo negativní účinky na těhotenství nebo novorozence. Informace o účincích na těhotenství nebo novorozence po očkování během prvního trimestru jsou sice omezené, ale nebylo pozorováno zvýšení rizika potratu. Vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 lze podávat během těhotenství.

Údaje o použití vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 během kojení nejsou k dispozici. Nicméně se neočekávají žádné účinky na kojenceho novorozence/kojence. Údaje od žen, které kojily po očkování původně schválenou vakcínou Comirnaty, neudávaly riziko nežádoucích účinků kojených novorozenců/kojenců. Vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 lze podávat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit schopnost Vašeho dítěte obsluhovat stroje nebo provádět aktivity, jako je jízda na kole. Před znovuzahájením aktivit, které vyžadují plnou pozornost Vašeho dítěte, počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 se podává jako injekce o objemu 0,3 ml do svalu v horní části paže Vašeho dítěte.

Vašemu dítěti bude podána 1 injekce bez ohledu na to, zda již dříve bylo očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19.

Jestliže Vaše dítě již dříve bylo očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, je třeba, aby dávku vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 dostalo nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- v místě injekce: bolest, zduření
- únava, bolest hlavy
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- pocit na zvracení, zvracení
- zarudnutí v místě injekce („velmi časté“ ve věku od 5 do 11 let)
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka nebo svědění
- snížená chuť k jídlu
- závrať
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečníku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného [Dodatku V](#). Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

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

Vícedávkové injekční lahvičky: Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující 10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 6 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Rozmrazené injekční lahvičky: Po vyjmutí z prostoru pro uchovávání ve zmrazeném stavu může být

neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rozmrazení nemůže být vakcína znovu zmrazena.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Otevřené injekční lahvičky: Po prvním vpichu vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahuje

- Léčivou látkou mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) je raxtozinameran.
 - Jednodávková injekční lahvička obsahuje 1 dávku, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 10 mikrogramů raxtozinameranu.
 - Vícedávková injekční lahvička obsahuje 6 dávek, jedna dávka 0,3 ml obsahuje 10 mikrogramů raxtozinameranu.
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je čirá až lehce opalizující disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává:

- V jednodávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 1 dávku. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a modrým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem; nebo
- Ve vícedávkové čiré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující 6 dávek. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a modrým odtrhovacím plastovým víčkem s hliníkovým krytem.

Velikost balení jednodávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček.

Velikost balení vícedávkových injekčních lahviček: 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávejte vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 intramuskulárně jako jednu dávku 0,3 ml bez ohledu na to, zda pacient již dříve podstoupil očkování proti onemocnění COVID-19.

Osobám, které již byly vakcínou proti onemocnění COVID-19 očkovány, se má vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce vakcíny proti onemocnění COVID-19.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **modré plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 mikrogramů/dávku injekční disperze)** (děti ve věku 5 až 11 let).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
 - Jednodávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 jednodávkových injekčních lahviček může trvat 2 hodiny.
 - Vícedávkové injekční lahvičky: Rozmrazení balení 10 vícedávkových injekčních lahviček může trvat 6 hodin.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Příprava dávek o objemu 0,3 ml

- Injekční lahvičky před použitím 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepte.
- Před smícháním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé, matné amorfní částice.
- Po smíchání se má vakcína jevit jako čirá až lehce opalizující disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředěné vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.
- Zkontrolujte, zda se jedná o jednodávkovou nebo vícedávkovou injekční lahvičku, a řiďte se příslušnými pokyny pro zacházení uvedenými níže:

- Jednodávkové injekční lahvičky
 - Natáhněte jednu 0,3ml dávku vakcíny.
 - Injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Vícedávkové injekční lahvičky
 - Vícedávkové injekční lahvičky obsahují 6 dávek po 0,3 ml.
 - Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
 - Natáhněte 0,3 ml vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 pro děti ve věku 5 až 11 let.

K získání šesti 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 šesti dávek z jedné injekční lahvičky.

- Každá dávka musí obsahovat 0,3 ml vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,3 ml, injekční lahvičku a veškerý přebytečný objem zlikvidujte.
- Zaznamenejte příslušné datum/čas na injekční lahvičku. Veškerou vakcínu, jež nebyla použita do 12 hodin po prvním vpichu, zlikvidujte.

Likvidace

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi Kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 raxtozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vašemu dítěti podána, protože obsahuje důležité údaje týkající se Vašeho dítěte.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá

Comirnaty Omicron XBB.1.5 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává kojencům a dětem ve věku 6 měsíců až 4 roky.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vašeho dítěte vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nesmí být podána

- jestliže je Vaše dítě alergické na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vaše dítě:

- někdy mělo závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané

- v injekci nebo poté, co mu byla v minulosti podána tato vakcína,
- je v souvislosti s očkováním nervózní nebo někdy po jakékoli injekci omdlelo,
 - má závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování může Vaše dítě podstoupit, pokud má mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
 - má krvácivé potíže, lehce se mu tvoří modřiny nebo užívá lék, který zabraňuje srážení krve,
 - má oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užívá lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u něj vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho bude chráněno Vaše dítě.

Účinnost vakcíny Comirnaty může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty. V těchto případech má Vaše dítě i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i blízké kontakty Vašeho dítěte. Proberte příslušná individuální doporučení s lékařem Vašeho dítěte.

Děti

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro děti ve věku od 5 do 11 let.

Pro děti ve věku od 5 do 11 let jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informujte lékaře nebo lékárníka Vašeho dítěte o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, a o tom, zda mu byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku injekční disperze není určena pro osoby starší 5 let.

Podrobnosti o použití u osob starších 5 let naleznete v příbalové informaci k jiným lékovým formám.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit schopnost Vašeho dítěte obsluhovat stroje nebo provádět aktivity, jako je jízda na kole. Před znovuzahájením aktivit, které vyžadují plnou pozornost Vašeho dítěte, počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává

Pokud je Vaše dítě kojeneček ve věku 6 měsíců až méně než 12 měsíců, dostane vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 s **hnědočerveným víčkem** po nařazení jako injekci o objemu **0,2 ml** do stehenního svalu. Pokud je Vaše dítě kojeneček nebo dítě ve věku od 1 roku, dostane vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 s **hnědočerveným víčkem** po nařazení jako injekci o objemu **0,2 ml** do stehenního svalu nebo do svalu v horní části paže.

Pokud Vaše dítě nepodstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 ani v minulosti neprodělalo infekci onemocněním COVID-19, dostane nejvýše 3 injekce (celkový počet dávek nutný pro základní očkování). Aby bylo základní očkování dokončeno, doporučuje se, aby byla druhá dávka dítěti podána 3 týdny po první dávce a třetí dávka nejdříve 8 týdnů po druhé dávce.

Pokud Vaše dítě již dříve podstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo prodělalo onemocnění COVID-19, dostane 1 injekci. Jestliže bylo Vaše dítě již dříve očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, dávku vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 má dostat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud Vaše dítě mezi jednotlivými dávkami základního očkování dosáhne věku 5 let, má toto očkování dokončit se stejnou dávkou 3 mikrogramů.

Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Zaměnitelnost

Jako základní očkování může Vaše dítě dostat buď vakcínu Comirnaty, vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5, nebo vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 (nebo jejich kombinaci). Nemá ale dostat více dávek, než je celkový počet dávek potřebný pro základní očkování. Základní očkování má Vaše dítě podstoupit pouze jednou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- podrážděnost (od 6 měsíců do < 2 let)
- v místě injekce: bolest/citlivost, zduření
- únava, bolest hlavy
- ospalost (od 6 měsíců do < 2 let)
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- pocit na zvracení, zvracení
- zarudnutí v místě injekce ('velmi časté' ve věku od 6 měsíců do 11 let)
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka ('časté' ve věku od 6 měsíců do < 2 let) nebo svědění
- snížená chuť k jídlu ('velmi časté' ve věku od 6 měsíců do < 2 let)
- závrat'
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečníku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#)**. Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující

10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 2 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Po jednorázovém vyjmutí z mrazničky může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po jednorázovém rozmrazení se vakcína nesmí znovu zmrazit.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po naředění vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete, že jsou v naředěném roztoku částice nebo že roztok změnil barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahuje

- Léčivou látkou mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) je raxtozinameran. Po naředění injekční lahvička s **hnědočerveným víčkem** obsahuje **10 dávek**, jedna dávka **0,2 ml** obsahuje 3 mikrogramy raxtozinameranu.
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává ve vícedávkové číré injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující **10 dávek**. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a **odtrhovacím hnědočerveným plastovým víčkem** s hliníkovým krytem.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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:** Iceptharma 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokud dítě nepodstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 ani nemá v anamnéze infekci virem SARS-CoV-2, podávejte vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 s **hnědočerveným víčkem** intramuskulárně po naředení jako základní cyklus maximálně 3 dávek (celkový počet dávek potřebný pro základní očkování); druhá dávka má být podána 3 týdny po první dávce, a následně má být podána třetí dávka nejdříve 8 týdnů po druhé dávce k dokončení primárního schématu.

Pokud dítě podstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo má v anamnéze předchozí infekci virem SARS-CoV-2, podávejte vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 s **hnědočerveným víčkem** intramuskulárně po naředení jako jednu dávku **0,2 ml**. Jestliže bylo dítě již dříve očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, má dostat dávku vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **hnědočervené plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogramy)/dávku koncentrát pro injekční disperzi** (kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku nebo má víčko jiné barvy, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 2 hodiny. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění injekční lahvičky s hnědočerveným víčkem

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.
- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce **2,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)** za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.
- Nasátím 2,2 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- Disperzi 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Naředená vakcína se má jevit jako bílá až téměř bílá disperze bez viditelných částic. Jestliže jsou v naředené vakcíně patrné částice nebo vakcína změnila barvu, nepoužívejte ji.

- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **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 dávek o objemu 0,2 ml z injekční lahvičky s hnědočerveným víčkem

- 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 Omicron XBB.1.5 pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky.

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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi Kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky mRNA vakcína proti onemocnění COVID-19 raxtozinameran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude tato vakcína Vašemu dítěti podána, protože obsahuje důležité údaje týkající se Vašeho dítěte.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána
3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 a k čemu se používá

Comirnaty Omicron XBB.1.5 je vakcína používaná pro prevenci onemocnění COVID-19, které způsobuje SARS-CoV-2.

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi se podává kojencům a dětem ve věku 6 měsíců až 4 roky.

Vakcína způsobuje, že imunitní systém (přirozená obrana těla) vytváří protilátky a krevní buňky, které působí proti viru, a tím chrání před onemocněním COVID-19.

Jelikož vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 neobsahuje virus k vyvolání imunity, nemůže u Vašeho dítěte vyvolat onemocnění COVID-19.

Tuto vakcínu je třeba používat v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vašemu dítěti bude vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podána

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nesmí být podána

- jestliže je Vaše dítě alergické na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny Vašemu dítěti se poraďte s jeho lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže Vaše dítě:

- někdy mělo závažnou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním po jakékoli jiné vakcíně podané

- v injekci nebo poté, co mu byla v minulosti podána tato vakcína,
- je v souvislosti s očkováním nervózní nebo někdy po jakékoli injekci omdlelo,
 - má závažné onemocnění nebo infekci s vysokou horečkou. Avšak očkování může Vaše dítě podstoupit, pokud má mírně zvýšenou teplotu nebo lehkou infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení,
 - má krvácivé potíže, lehce se mu tvoří modřiny nebo užívá lék, který zabraňuje srážení krve,
 - má oslabený imunitní systém, kvůli onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo užívá lék, jako je kortikosteroid, který imunitní systém ovlivňuje.

Po očkování vakcínou Comirnaty existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku (perikardu)) (viz bod 4). Tato onemocnění se mohou objevit během několika málo dnů po očkování a vyskytla se zejména v průběhu prvních 14 dnů. Byla pozorována častěji po druhém očkování a častěji u mladších mužů a chlapců. Riziko myokarditidy a perikarditidy je pravděpodobně nižší u dětí ve věku od 5 do 11 let v porovnání s dospívajícími ve věku od 12 do 17 let. Ve většině případů myokarditidy a perikarditidy dojde k zotavení. V některých případech byla nutná podpora na intenzivní péči a došlo i k případům končícím úmrtím. Po očkování u Vašeho dítěte pozorně sledujte příznaky myokarditidy a perikarditidy, například dušnost, silný tlukot srdce a bolest na hrudi, a pokud se u něj vyskytnou, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Podobně jako u jiných vakcín je možné, že vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nebude plně chránit všechny osoby, kterým bude vakcína podána a není známo, jak dlouho bude chráněno Vaše dítě.

Účinnost vakcíny Comirnaty může být nižší u osob s oslabenou imunitou. Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty. V těchto případech má Vaše dítě i nadále dodržovat preventivní opatření, která pomáhají předcházet onemocnění COVID-19. Kromě toho by měly být podle potřeby očkovány i blízké kontakty Vašeho dítěte. Proberte příslušná individuální doporučení s lékařem Vašeho dítěte.

Děti

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku koncentrát pro injekční disperzi není určena pro děti ve věku od 5 do 11 let.

Pro děti ve věku od 5 do 11 let jsou k dispozici lékové formy pro děti. Podrobnosti naleznete v příbalové informaci pro další lékové formy.

Vakcína není určena pro kojence mladší 6 měsíců.

Další léčivé přípravky a vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informujte lékaře nebo lékárníka Vašeho dítěte o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat, a o tom, zda mu byla v nedávné době podána jiná vakcína.

Těhotenství a kojení

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dávku injekční disperze není určena pro osoby starší 5 let.

Podrobnosti o použití u osob starších 5 let naleznete v příbalové informaci k jiným lékovým formám.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé účinky očkování uvedené v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně ovlivnit schopnost Vašeho dítěte obsluhovat stroje nebo provádět aktivity, jako je jízda na kole. Před znovuzahájením aktivit, které vyžadují plnou pozornost Vašeho dítěte, počkejte, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 podává

Pokud je Vaše dítě kojeneček ve věku 6 měsíců až méně než 12 měsíců, dostane vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 se **žlutým víčkem** po nařazení jako injekci o objemu **0,3 ml** do stehenního svalu. Pokud je Vaše dítě kojeneček nebo dítě ve věku od 1 roku, dostane vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 se **žlutým víčkem** po nařazení jako injekci o objemu **0,3 ml** do stehenního svalu nebo do svalu v horní části paže.

Pokud Vaše dítě nepodstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 ani v minulosti neprodělalo infekci onemocněním COVID-19, dostane nejvýše 3 injekce (celkový počet dávek nutný pro základní očkování). Aby bylo základní očkování dokončeno, doporučuje se, aby byla druhá dávka dítěti podána 3 týdny po první dávce a třetí dávka nejdříve 8 týdnů po druhé dávce.

Pokud Vaše dítě již dříve podstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo prodělalo onemocnění COVID-19, dostane 1 injekci. Jestliže bylo Vaše dítě již dříve očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, dávku vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 má dostat nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Pokud Vaše dítě mezi jednotlivými dávkami základního očkování dosáhne věku 5 let, má toto očkování dokončit se stejnou dávkou 3 mikrogramů.

Pokud má Vaše dítě oslabenou imunitu, může dostat další dávky vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Zaměnitelnost

Jako základní očkování může Vaše dítě dostat buď vakcínu Comirnaty, vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5, nebo vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 (nebo jejich kombinaci). Nemá ale dostat více dávek, než je celkový počet dávek potřebný pro základní očkování. Základní očkování má Vaše dítě podstoupit pouze jednou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- podrážděnost (od 6 měsíců do < 2 let)
- v místě injekce: bolest/citlivost, zduření
- únava, bolest hlavy
- ospalost (od 6 měsíců do < 2 let)
- bolest svalů, bolest kloubů
- zimnice, horečka
- průjem

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- pocit na zvracení, zvracení
- zarudnutí v místě injekce ('velmi časté' ve věku od 6 měsíců do 11 let)
- zvětšené mízní uzliny (častěji pozorované po posilovací dávce)

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- malátnost, pocit slabosti nebo nedostatku energie/ospalost
- bolest paže
- nespavost
- svědění v místě injekce
- alergické reakce, jako je vyrážka ('časté' ve věku od 6 měsíců do < 2 let) nebo svědění
- snížená chuť k jídlu ('velmi časté' ve věku od 6 měsíců do < 2 let)
- závrat'
- nadměrné pocení, noční pocení

Vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- dočasná jednostranná obrna lícního nervu
- alergické reakce, jako je kopřivka nebo otok obličeje

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- zánět srdečního svalu (myokarditida) nebo zánět osrdečníku (perikarditida), který může vést k dušnosti, silnému tlukotu srdce nebo bolesti na hrudi

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- závažná alergická reakce
- rozsáhlý otok končetiny, do které byla vakcína podána
- otok obličeje (otok obličeje se může objevit u pacientů, kterým byly do obličeje aplikovány injekce kožních výplní)
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme)
- neobvyklý pocit na kůži, jako je brnění nebo pocit šimrání (parestezie)
- snížený pocit nebo citlivost, zejména v kůži (hypestezie)
- silné menstruační krvácení (většina případů se zdála být nezávažné a dočasné povahy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#)**. Uveďte přitom číslo šarže, je-li k dispozici. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti a použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

Pokud je vakcína uchovávána ve zmrazeném stavu při teplotě -90 °C až -60 °C, lze balení obsahující

10 injekčních lahviček rozmrazit při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu 2 hodin nebo mohou být jednotlivé injekční lahvičky rozmrazeny při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu 30 minut.

Po jednorázovém vyjmutí z mrazničky může být neotevřená injekční lahvička uchovávána a transportována chlazená při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 10 týdnů; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP). Vnější obal má být označen novým datem použitelnosti při teplotě 2 °C až 8 °C. Po jednorázovém rozmrazení se vakcína nesmí znovu zmrazit.

Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat až 12 hodin při teplotě 8 °C až 30 °C.

S rozmrazenými injekčními lahvičkami lze manipulovat za podmínek osvětlení místnosti.

Po naředění vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 30 °C a použijte ji do 12 hodin, která zahrnuje až 6 hodin transportu. Případnou nepoužitou vakcínu zlikvidujte.

Vakcínu nepoužívejte, pokud si všimnete, že jsou v naředěném roztoku částice nebo že roztok změnil barvu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 obsahuje

- Léčivou látkou mRNA vakcíny proti onemocnění COVID-19 (modifikovaný nukleosid) je raxtozinameran. Po naředění injekční lahvička se **žlutým víčkem** obsahuje **3 dávky**, jedna dávka **0,3 ml** obsahuje 3 mikrogramy raxtozineranu.
- Dalšími složkami jsou:
 - ((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

Jak vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína je bílá až téměř bílá disperze (pH: 6,9–7,9), která se dodává ve vícedávkové injekční lahvičce (sklo třídy I) o objemu 2 ml obsahující **3 dávky**. Injekční lahvička je uzavřena pryžovou zátkou a **odtrhovacím žlutým plastovým víčkem** s hliníkovým krytem.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

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

Výrobci

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17-19
55116 Mainz
Německo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

- **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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Pro zobrazení příbalové informace v různých jazycích sejměte následující kód pomocí chytrého zařízení.



URL: www.comirnatyglobal.com

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokud dítě nepodstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 ani nemá v anamnéze infekci virem SARS-CoV-2, podávejte vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 se **žlutým víčkem** intramuskulárně po nařazení jako základní cyklus maximálně 3 dávek (celkový počet dávek potřebný pro základní očkování); druhá dávka má být podána 3 týdny po první dávce, a následně má být podána třetí dávka nejdříve 8 týdnů po druhé dávce k dokončení primárního schématu.

Pokud dítě podstoupilo základní očkování proti onemocnění COVID-19 nebo má v anamnéze předchozí infekci virem SARS-CoV-2, podávejte vakcínu Comirnaty Omicron XBB.1.5 se **žlutým víčkem** intramuskulárně po nařazení jako jednu dávku **0,3 ml**. Jestliže bylo dítě již dříve očkováno vakcínou proti onemocnění COVID-19, má dostat dávku vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 nejdříve 3 měsíce po poslední dávce.

Těžce imunokompromitovaným osobám lze podat další dávky.

Sledovatelnost

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

Instrukce pro zacházení s vakcínou před podáním

Vakcína Comirnaty Omicron XBB.1.5 má být připravována zdravotnickým pracovníkem pomocí aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- **Zkontrolujte**, zda má injekční lahvička **žluté plastové víčko** a název přípravku je **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 mikrogramy)/dávku koncentrát pro injekční disperzi** (kojenci a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky).
- Pokud má injekční lahvička na štítku jiný název přípravku nebo má víčko jiné barvy, přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro toto složení.
- Pokud se 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 2 hodiny. Ujistěte se, že jsou injekční lahvičky před použitím úplně rozmrazené.
- Po přenesení injekčních lahviček pro uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C aktualizujte datum použitelnosti na krabici.
- Neotevřené injekční lahvičky mohou být **uchovávány po dobu až 10 týdnů při teplotě 2 °C až 8 °C**; nesmí být překročeno vytištěné datum použitelnosti (EXP).
- 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.

Ředění injekční lahvičky se žlutým víčkem

- Rozmrazenou injekční lahvičku nechte ohřát na pokojovou teplotu a před ředěním ji 10krát jemně převraťte. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Před ředěním může rozmrazená disperze obsahovat bílé až téměř bílé matné amorfni částice.
- Rozmrazená vakcína se musí naředit v původní injekční lahvičce **1,1 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)** za použití jehly o velikosti 21 gauge (21G) nebo užší a uplatnění aseptických metod.
- Nasátím 1,1 ml vzduchu do prázdné stříkačky na rozpouštědlo vyrovnejte před vyjmutím jehly z injekční lahvičky tlak v injekční lahvičce.
- 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.

- Injekční lahvičky s naředěnou vakcínou je třeba označit příslušným **datem a časem likvidace**.
- **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 dávek o objemu 0,3 ml z injekční lahvičky se žlutým víčkem

- Po naředění obsahuje injekční lahvička 1,58 ml, ze kterých lze získat **3 dávky po 0,3 ml**.
- Pomocí aseptické techniky očistěte zátku injekční lahvičky použitím antiseptického tampónu.
- Natáhněte **0,3 ml** vakcíny Comirnaty Omicron XBB.1.5 pro kojence a děti ve věku 6 měsíců až 4 roky. K získání 3 dávek z jedné injekční lahvičky lze použít **standardní injekční stříkačky a/nebo jehly**.
- Každá dávka musí obsahovat **0,3 ml** vakcíny.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku **0,3 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.