

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

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

## 1. IME ZDRAVILA

Comirnaty koncentrat za disperzijo za injiciranje  
mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je večodmerna viala, ki jo je treba pred uporabo razredčiti.

Ena viala (0,45 ml) vsebuje po redčenju 6 odmerkov z 0,3 ml, glejte poglavji 4.2 in 6.6.

1 odmerek (0,3 ml) vsebuje 30 mikrogramov mRNK cepiva proti COVID-19 (vdelano v lipidne nanodelce).

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za disperzijo za injiciranje (sterilni koncentrat)  
Cepivo je bela do belkasta zamrznjena disperzija (pH: 6,9–7,9).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Comirnaty je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2, pri posameznikih, starih 12 let ali več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Posamezniki, stari 12 let ali več*

Cepivo Comirnaty se daje intramuskularno po razredčitvi kot primarna serija 2 odmerkov (vsak po 0,3 ml). Drugi odmerek je priporočljivo dati 3 tedne po prvem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Najmanj 6 mesecev po drugem odmerku se lahko posameznikom, starim 18 let ali več, intramuskularno aplicira poživitveni odmerek (tretji odmerek) cepiva Comirnaty. Odločitev o tem, komu in kdaj dati tretji odmerek cepiva Comirnaty, je treba sprejeti na podlagi razpoložljivih podatkov o učinkovitosti cepiva in ob upoštevanju, da so podatki o varnosti omejeni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Medsebojna zamenljivosti cepiva Comirnaty z drugimi cepivi proti COVID-19 za dokončanje primarne serije cepljenja ali poživitvenega odmerka (tretjega odmerka) ni dokazana. Posamezniki, ki

so prejeli 1 odmerek cepiva Comirnaty, naj prejmejo še drugi odmerek cepiva Comirnaty, da zaključijo primarno serijo cepljenja, cepivo Comirnaty pa naj prejmejo tudi za morebitne dodatne odmerke.

#### *Hudo imunokompromitirani posamezniki, stari 12 let in več*

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče najmanj 28 dni po drugem odmerku dati tretji odmerek (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost cepiva Comirnaty pri pediatričnih preskušancih, starih manj kot 12 let, še nista bili dokazani. Na voljo so omejeni podatki.

#### *Starejša populacija*

Odmerka pri starejših posameznikih ( $\geq 65$  let) ni treba prilagajati. Varnost in imunogenost poživitvenega odmerka (tretjega odmerka) cepiva Comirnaty pri posameznikih, starih 65 let in več, temeljita na podatkih o varnosti in imunogenosti pri odraslih, starih od 18 do 55 let.

### Način uporabe

Cepivo Comirnaty je treba dati intramuskularno po redčenju (glejte poglavje 6.6).

Po redčenju vsebujejo vialo cepiva Comirnaty šest odmerkov z 0,3 ml cepiva. Za izvlek šestih odmerkov iz ene vialo je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora. Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene vialo. Ne glede na vrsto injekcijske brizge in igle:

- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Ne združujte preostankov cepiva iz več vial.

Prednostno mesto je deltoidna mišica nadlakti.

Cepiva ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

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

Za varnostne ukrepe pred cepljenjem glejte poglavje 4.4.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

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

#### Splošna priporočila

##### *Preobčutljivost in anafilaksija*

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

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

#### *Miokarditis in perikarditis*

Po cepljenju s cepivom Comirnaty so opazili zelo redke primere miokarditisa in perikarditisa. Ti primeri so se pojavili predvsem v prvih 14 dneh po cepljenju, pogosteje po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Iz razpoložljivih podatkov je razvidno, da se potek miokarditisa in perikarditisa po cepljenju ne razlikuje od miokarditisa ali perikarditisa na splošno.

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

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

Tveganja za miokarditis po tretjem odmerku cepiva Comirnaty še niso opredelili.

#### *Reakcije, povezane s tesnobo*

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

#### *Sočasne bolezni*

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

#### *Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi*

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

#### *Imunokompromitirani posamezniki*

Učinkovitosti in varnosti cepiva niso ocenili pri imunokompromitiranih posameznikih, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresive. Učinkovitost cepiva Comirnaty bo pri imunokompromitiranih posameznikih morda manjša.

Priporočilo za razmislek o tretjem odmerku pri hudo imunokompromitiranih posameznikih temelji na omejenih seroloških dokazih iz serije primerov v literaturi, in sicer iz kliničnega vodenja jatrogeno imunokompromitiranih bolnikov po presaditvi solidnih organov (glejte poglavje 4.2).

#### *Trajanje zaščite*

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

#### *Omejitev učinkovitosti cepljenja*

Kot pri vseh cepivih cepljenje s cepivom Comirnaty morda ne štiti vseh prejemnikov cepiva. Posamezniki morda ne bodo povsem zaščiteni do 7 dni po drugem odmerku cepiva.

## Pomožni snovi

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva Comirnaty z drugimi cepivi niso proučevali.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatki o uporabi cepiva Comirnaty pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod in poporodni razvoj (glejte poglavje 5.3). O dajanju cepiva Comirnaty med nosečnostjo se sme razmisliti le, če možne koristi pretehtajo možna tveganja za mater in plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se cepivo Comirnaty izloča v materino mleko pri človeku.

### Plodnost

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

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Varnost cepiva Comirnaty so ocenili pri preskušancih, starih 12 let ali več, v dveh kliničnih študijah, ki sta vključevali 23.205 preskušancev (22.074 preskušancev, starih 16 let ali več, in 1.131 mladostnikov, starih od 12 do 15 let), ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Comirnaty.

Splošni varnostni profil cepiva Comirnaty pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, je bil podoben tistemu, ki so ga opazili pri preskušancih, starih 16 let ali več.

Poleg tega je 306 preskušancev potekajoče 3. faze, starih od 18 do 55 let, prejelo poživitevni odmerek (tretji odmerek) zdravila Comirnaty približno 6 mesecev po drugem odmerku. Splošni varnostni profil poživitvenega odmerka (tretjega odmerka) je bil podoben tistemu, ki so ga opazili po 2 odmerkih.

### *Preskušanci, stari 16 let ali več – po 2 odmerkih*

V študiji 2 je skupaj 22.026 preskušancev, starih 16 let ali več, prejelo vsaj en odmerek cepiva Comirnaty in skupaj 22.021 preskušancev, starih 16 let ali več, je prejelo placebo (vključno s 138 oz. 145 mladostniki, stari 16 oz. 17 let v skupini s cepivom oz. placebom). Dva odmerka cepiva Comirnaty je prejelo skupno 20.519 preskušancev, starih 16 let ali več.

V času analize študije 2 s presečnim datumom za zbiranje podatkov 13. marec 2021 za s placebom nadzorovano slepo obdobje spremljanja do datumov razkritja preskušancev so skupaj 25.651 (58,2 %) preskušancev (13.031 v skupini s cepivom Comirnaty in 12.620 v skupini s placebom), starih 16 let in več, spremljali  $\geq 4$  mesece po drugem odmerku. To je vključevalo skupaj 15.111 (7.704 v skupini s cepivom Comirnaty in 7.407 v skupini s placebom) preskušancev, starih od 16 do 55 let, in skupno 10.540 preskušancev (5.327 v skupini s cepivom Comirnaty in 5.213 v skupini s placebom), starih 56 let ali več.

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

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

#### *Mladostniki, stari od 12 do 15 let – po 2 odmerkih*

V analizi študije 2, ki temelji na podatkih do presečnega datuma 13. marca 2021, je bilo 2.260 mladostnikov (1.131 Comirnaty in 1.129 placebo) starih od 12 do 15 let. Od tega so 1.308 mladostnikov (660 Comirnaty in 648 placebo) spremljali vsaj 2 meseca po drugem odmerku cepiva Comirnaty. Vrednotenje varnosti v študiji 2 je v teku.

Najpogostejši neželeni učinki pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, ki so prejeli 2 odmerka, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 90$  %), utrujenost in glavobol ( $> 70$  %), mialgija in mrzlica ( $> 40$  %), artralgijska in pireksija ( $> 20$  %).

#### *Preskušanci, stari 18 let in več – po pozitivnem odmerku (tretjem odmerku)*

Podskupina preskušancev iz 2./3. faze študije 2 s 306 odraslimi, starih od 18 do 55 let, ki so dokončali izvorno serijo cepljenja s cepivom Comirnaty z 2 odmerkoma, je prejela pozitivni odmerek (tretji odmerek) cepiva Comirnaty približno 6 mesecev (razpon od 4,8 do 8,0 mesecev) po 2. odmerku.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, starih od 18 do 55 let, so bili bolečina na mestu injiciranja ( $> 80$  %), utrujenost ( $> 60$  %), glavobol ( $> 40$  %), mialgija ( $> 30$  %), mrzlica in artralgijska ( $> 20$  %).

#### Seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ );

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ );

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $<1/100$ );

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $<1/1.000$ );

zelo redki ( $< 1/10.000$ );

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1: Neželeni učinki cepiva Comirnaty iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja po prihodu cepiva na trg pri posameznikih, starih 12 let ali več**

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			limfadenopatija <sup>a</sup>		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija, <sup>b</sup> angioedem <sup>b</sup> )		anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšan apetit		
Psihiatrične motnje			nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol		letargija	akutna periferna paraliza obraza <sup>c</sup>	
Srčne bolezni					miokarditis; <sup>d</sup> perikarditis <sup>d</sup>
Bolezni prebavil	driska <sup>d</sup>	navzea; bruhanje <sup>d</sup>			
Bolezni kože in podkožja			hiperhidroza; nočno potenje		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija; mialgija		bolečine v okončinah <sup>e</sup>		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja; utrujenost; mrzlica; pireksija; <sup>f</sup> oteklina na mestu injiciranja	rdečina na mestu injiciranja	astenija; splošno slabo počutje; pruritus na mestu injiciranja		obsežno otekanje cepljenega uda; <sup>d</sup> otekanje obraza <sup>g</sup>

- a. Pri preskušancih, ki so prejeli poživitveni odmerek (tretji odmerek), so opazili večjo pogostnost limfadenopatije (5,2 % v primerjavi z 0,4 %) v primerjavi s preskušanci, ki so prejeli 2 odmerka.
- b. Kategorija pogostnosti za urtikarijo in angioedem je bila »redki«.
- c. V obdobju spremljanja varnosti v kliničnem preskušanju do 14. novembra 2020 so o akutni periferni paralizi obraza poročali pri štirih preskušancih v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19. Obrazna paraliza je nastopila na 37. dan po 1. odmerku (preskušanec ni prejel 2. odmerka) oz. na 3., 9. in 48. dan po 2. odmerku. V skupini s placebom niso poročali o akutni periferni paralizi obraza.
- d. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju po prihodu cepiva na trg.
- e. Velja za cepljeno roko.
- f. Večjo pogostnost pireksije so opazili po drugem odmerku v primerjavi s prvim odmerkom.
- g. V obdobju trženja so poročali o otekanju obraza pri prejemnikih cepiva, ki so jim v preteklosti injicirali dermatološka polnila.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Na voljo so podatki o prevelikem odmerjanju za 52 preskušancev, ki so prejeli 58 mikrogramov cepiva Comirnaty kot posledica napake pri redčenju. Prejemniki cepiva niso poročali o povečani reaktogenosti ali neželenih učinkih.

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga antivirusna cepiva, oznaka ATC: J07BX03

#### Mehanizem delovanja

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

#### Učinkovitost

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

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

V 2./3. fazi študije 2 je bilo na podlagi podatkov, zbranih do 14. novembra 2020, enakomerno randomiziranih približno 44.000 preskušancev, ki so prejeli 2 odmerka mRNK cepiva proti COVID-19 ali placeba. Analize učinkovitosti so vključevale preskušance, ki so prejeli drugi odmerek cepiva v 19 do 42 dneh po prvem cepljenju.

Večina (93,1 %) prejemnikov cepiva je drugi odmerek dobila od 19 do 23 dni po 1. odmerku.

Načrtovano je do 24-mesečno spremljanje preskušancev po 2. odmerku za oceno varnosti in učinkovitosti proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci upoštevati, da je moralo pred cepljenjem proti gripi ali po njem miniti najmanj 14 dni, da so lahko prejeli placebo ali mRNK cepivo proti COVID-19. V klinični študiji so morali preskušanci do zaključka študije upoštevati, da je moralo



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

Populacija za analizo primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti je vključevala 36.621 preskušancev, starih 12 let ali več (18.242 v skupini, cepljeni z mRNK cepivom proti COVID-19, in 18.379 v skupini s placebo), ki niso imeli dokazov o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 znotraj 7 dni po prejemu 2. odmerka cepiva. Poleg tega je bilo 134 preskušancev starih od 16 do 17 let (66 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 68 v skupini, ki je prejela placebo), 1.616 preskušancev pa je bilo starih 75 ali več (804 v skupini, ki je prejela mRNK cepivo proti COVID-19 in 812 v skupini, ki je prejela placebo).

V času primarne analize učinkovitosti so preskušance spremljali glede simptomatskega COVID-19 skupaj 2.214 oseb-let v skupini z mRNK cepivom proti COVID-19 in skupaj 2.222 oseb-let v skupini s placebo.

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

Podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 2.

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

<b>Prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku pri preskušancih brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2*</b>			
<b>Podskupina</b>	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 18.198 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 18.325 primeri n1<sup>b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n2<sup>d</sup>)</b>	<b>učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 do 64 let	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 let in starejši	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 do 74 let	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 let in starejši	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

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

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

a. N = število preskušancev v specifikirani skupini.

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

- c. Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- d.  $n_2$  = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- e. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja. IZ ni prilagojen za multipliciteto.

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

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

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

Posodobljeni podatki o učinkovitosti cepiva so predstavljeni v preglednici 3.

**Preglednica 3: Učinkovitost cepiva – prvi pojav COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku, po starostnih podskupinah – preskušanci brez dokaza predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2\* pred 7. dnem po 2. odmerku – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan) med s placebom nadzorovanim obdobjem spremljanja**

<b>Podskupina</b>	<b>mRНК cepivo proti COVID-19 N<sup>a</sup> = 20.998 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Placebo N<sup>a</sup> = 21.096 primeri n<sup>1b</sup> čas spremljanja<sup>c</sup> (n<sup>2d</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>e</sup></b>
Vsi preskušanci <sup>f</sup>	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 do 64 let	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 let in starejši	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 do 74 let	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 let in starejši	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

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

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

- a. N = število preskušancev v specifikirani skupini.
- b.  $n_1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- c. Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.
- d.  $n_2$  = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.

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

V posodobljeni analizi učinkovitosti je bila učinkovitost mRNA cepiva proti COVID-19 pri preprečevanju prvega pojava COVID-19 od 7. dne po 2. odmerku v primerjavi s placebo 91,1 % (95-% IZ 88,8 % do 93,0 %) pri preskušanih v populaciji, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost, z dokazi o predhodni okužbi s SARS-CoV-2 ali brez njih.

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

#### *Učinkovitost proti hudi obliki COVID-19*

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

Učinkovitost cepiva proti hudi obliki COVID-19 je od 13. marca 2021 predstavljena samo za preskušance s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje (preglednica 4), saj je bilo število primerov COVID-19 pri preskušanih brez predhodne okužbe s SARS-CoV-2 enako kot pri preskušanih s predhodno okužbo s SARS-CoV-2 ali brez nje tako v skupini z mRNA cepivom proti COVID-19 kot pri placebo.

#### **Preglednica 4: Učinkovitost cepiva – prvi pojav hude oblike COVID-19 pri preskušanih s predhodno okužbo z virusom SARS-CoV-2 ali brez nje na podlagi podatkov Agencije za hrano in zdravila (FDA - Food and Drug Administration)\* po 1. odmerku ali od 7. dne po 2. odmerku med s placebo nadzorovanim obdobjem spremljanja**

	<b>mRNK cepivo proti COVID-19 primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Placebo primeri n1<sup>a</sup> čas spremljanja (n2<sup>b</sup>)</b>	<b>Učinkovitost cepiva % (95-% IZ)<sup>c</sup></b>
Po 1. odmerku <sup>d</sup>	1 8,439 <sup>e</sup> (22.505)	30 8,288 <sup>e</sup> (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. odmerku <sup>f</sup>	1 6,522 <sup>g</sup> (21.649)	21 6,404 <sup>g</sup> (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

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

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

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

- a.  $n_1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- a.  $n_1$  = število preskušancev, ki so izpolnjevali definicijo opazovanega dogodka.
- b.  $n_2$  = število preskušancev, pri katerih je obstajalo tveganje za opazovani dogodek.
- c. Dvostranski interval zaupanja (IZ) za učinkovitost cepiva je izpeljan na podlagi Clopper–Pearsonove metode, prilagojene za čas spremljanja.
- d. Učinkovitost je bila ocenjena na podlagi 1. odmerka za vso razpoložljivo populacijo učinkovitosti (modificirana populacija z namenom zdravljenja), ki je vključevala vse randomizirane preskušance, ki so prejeli vsaj 1 odmerek študijske intervencije.
- e. Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 1. odmerka do konca obdobja spremljanja.
- f. Učinkovitost, ocenjena na podlagi populacije, pri kateri je bilo mogoče oceniti učinkovitost (na 7. dan), ki je vključevala vse primerne randomizirane preskušance, ki so prejeli vse odmerke študijske intervencije na podlagi randomizacije v vnaprej določenem oknu, in po presoji zdravnika nimajo drugih pomembnih odstopanj v protokolu.
- g. Skupni čas spremljanja pri 1.000 oseb-let za dani opazovani dogodek med vsemi preskušanci znotraj vsake skupine s tveganjem za opazovani dogodek. Časovno obdobje za zbiranje primerov COVID-19 je od 7. dneva po 2. odmerku do konca obdobja spremljanja.

#### *Učinkovitost in imunogenost pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let – po 2 odmerkih*

V analizi študije 2 pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let brez dokazov o predhodni okužbi, ni bilo primerov pri 1.005 preskušancih, ki so prejeli cepivo, pri 978 preskušancih, ki so prejeli placebo, pa je bilo 16 primerov. Točkovna ocena učinkovitosti je 100 % (95-% interval zaupanja 75,3; 100,0). Pri preskušancih z dokazi o predhodni okužbi ali brez njih je bilo 0 primerov od 1.119, ki so prejeli cepivo, in 18 primerov pri 1.110 udeležencih, ki so prejeli placebo. To tudi pomeni, da je točkovna ocena učinkovitosti 100 % (95-% interval zaupanja 78,1; 100,0).

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

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

#### *Imunogenost pri preskušancih, starih 18 let in več – po pozitivnem odmerku (tretjem odmerku)*

Učinkovitost pozitivnega odmerka cepiva Comirnaty temelji na oceni 50 %-titrov nevtralizirajočih protiteles (NT50) proti SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). V študiji so analize NT50, 1 mesec po pozitivnem odmerku primerjali z 1 mesecem po primarni seriji pri posameznikih, starih od 18 do 55 let, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov predhodne okužbe s SARS-CoV-2 do 1 meseca po pozitivnem odmerku, pokazale neinferiornost tako za razmerje geometrijskih sredin (GMR) kot za razliko stopenj serološkega odziva. Serološki odziv pri preskušancu so opredelili kot doseženo  $\geq 4$ -kratno povečanje NT50 od izhodišča (pred primarnimi serijami). Te analize so povzete v preglednicah 5.

**Preglednica 5: Nevtralizacijski test SARS-CoV-2 – NT50 (titer) † (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) – primerjava GMT in stopnje serološkega odziva 1 mesec po poživitvenem odmerku z 1 mesecem po primarni seriji – preskušanci, stari od 18 do 55 let, brez dokazov o okužbi do 1 meseca po poživitvenem odmerku\* – populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost po poživitvenem odmerku<sup>±</sup>**

	n	1 mesec po poživitvenem odmerku (95-% IZ)	1 mesec po primarni seriji (95-% IZ <sup>b</sup> )	1 mesec po poživitvenem odmerku/1 mesec po primarni seriji (97,5-% IZ <sup>c</sup> )	Izpolnjen cilj neinferiornosti <sup>d</sup> (D/N)
<b>Geometrijska sredina 50-% nevtralizirajočega titra (GMT<sup>b</sup>)</b>	212 <sup>a</sup>	2466,0 <sup>b</sup> (2202,6; 2760,8)	750,6 <sup>b</sup> (656,2; 858,6)	3,29 <sup>c</sup> (2,77; 3,90)	D <sup>d</sup>
<b>Stopnja serološkega odziva (%) za 50-% nevtralizirajoči titer<sup>†</sup></b>	200 <sup>e</sup>	199 <sup>f</sup> 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	196 <sup>f</sup> 98,0 % (95,0 %; 99,5 %)	1,5 % <sup>g</sup> (-0,7 %; 3,7 % <sup>h</sup> )	D <sup>i</sup>

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

† NT50 za SARS-CoV-2 je bil določen s testom virusne mikronevtralizacije SARS-CoV-2 mNeonGreen.

Test uporablja fluorescenčni reporterski virus, pridobljen iz seva USA\_WA1/2020, nevtralizacija virusa pa se odčita na monoslojih celic Vero. Vzorec NT50 je opredeljen kot recipročna razredčitev seruma, pri kateri se nevtralizira 50 % virusa.

- \* Preskušanci, ki niso imeli seroloških ali viroloških dokazov (do 1 mesec po prejemu poživitvenega odmerka cepiva Comirnaty) predhodne okužbe z virusom SARS-CoV-2 (tj. negativni za N-vežoča protitelesa [serum] in virus SARS-CoV-2 ni bil zaznan s testom NAAT [nosni bris]) in so imeli negativni izvid NAAT (nosni bris) ob katerem koli nenačrtovanem obisku do 1. meseca po poživitvenem odmerku, so bili vključeni v analizo.
- ± Vsi primerni preskušanci, ki so prejeli 2 odmerka cepiva Comirnaty, kot so bili prvotno randomizirani, so 2. odmerek prejeli znotraj vnaprej določenega časovnega okna (v 19 do 42 dni po 1. odmerku), so prejeli poživitveni odmerek cepiva Comirnaty, so imeli vsaj 1 veljaven in določen rezultat imunogenosti po poživitvenem odmerku iz krvi, odvzete v vnaprej določenem časovnem oknu (znotraj 28 do 42 dni po poživitvenem odmerku), in niso imeli drugih pomembnih odstopanj od protokola, kot je določil zdravnik.
- a. n = Število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa v obeh časovnih točkah vzorčenja v določenem časovnem oknu.
- b. GMT in 2-stranski 95-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo povprečnega logaritma titrov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve). Rezultati pod LLOQ so bili nastavljeni na  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- c. GMR in 2-stranski 97,5-% IZ so bili izračunani z eksponenciacijo srednjih razlik logaritmov testov in ustreznih IZ (na podlagi Student t-porazdelitve).
- d. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 97,5-% IZ za GMR  $> 0,67$  in točkovna ocena GMR  $\geq 0,80$ .
- e. N = število preskušancev z veljavnimi in določenimi rezultati testa za specificirani test ob izhodišču, 1 mesec po 2. odmerku in 1 mesec po poživitvenem odmerku znotraj vnaprej določenega časovnega okna. Te vrednosti so imenovalci za izračune odstotkov.
- f. n = Število preskušancev s serološkim odzivom za določen test ob določenem odmerku/časovni točki vzorčenja. Natančni 2-stranski IZ po metodi Clopper in Pearson.
- g. Razlika v deležih, izražena v odstotkih (1 mesec po poživitvenem odmerku – 1 mesec po 2. odmerku).
- h. Prilagojeni 2-stranski IZ po Waldu za razliko v razmerjih, izražen v odstotkih.
- i. Neinferiornost je bila ugotovljena, če je bila spodnja meja 2-stranskega 97,5-% IZ za razliko v odstotkih  $> -10 \%$ .

## Pediatrična populacija

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

Cepivo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o cepivu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o cepivu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

#### Splošna toksičnost

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

#### Genotoksičnost/kancerogenost

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

#### Toksičnost za razmnoževanje

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

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

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

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

holesterol

kalijev klorid

kalijev dihidrogenfosfat

natrijev klorid  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
saharoza  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

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

## 6.3 Rok uporabnosti

### Neodprta viala

#### *Zamrznjena viala*

9 mesecev pri temperaturi od  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Znotraj 9-mesečnega roka uporabnosti je mogoče neodprte vialo shranjevati in prevažati pri temperaturi od  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  v enkratnem obdobju do 2 tednov, nato pa se jih lahko vrne na temperaturo od  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### *Odtaljena viala*

1 mesec pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Znotraj 1-mesečnega roka uporabnosti pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  se sme do 12 ur porabiti za prevoz.

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete do 2 uri pri temperaturi do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### **Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.**

#### *Ravnanje pri odstopanju od zahtevane temperature shranjevanja po odvzemu iz zamrzovalnika*

Podatki o stabilnosti kažejo, da je zaprta viala stabilna do:

- 24 ur, če je shranjena pri temperaturi od  $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$
- skupaj 4 ure, če je shranjena pri temperaturi od  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; to vključuje 2 uri pri temperaturi do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , kot je navedeno zgoraj

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

#### *Prenos zamrznjenih vial, shranjenih pri ultra nizki temperaturi ( $< -60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )*

- Pladnji z vialami z zaprtim pokrovom, ki vsebujejo 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe z ultra nizko temperaturo ( $< -60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), so lahko na temperaturi do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  največ 5 minut.
- Pladnji z vialami z odprtim pokrovom ali pladnji, ki vsebujejo manj kot 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe z ultra nizko temperaturo ( $< -60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), so lahko na temperaturi do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  največ 3 minute.
- Potem ko pladnje z vialami, ki so bili izpostavljeni temperaturi do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , vrnete v zamrznjeno hrambo, morajo tam ostati najmanj 2 uri, preden jih smete znova vzeti iz nje.

#### *Prenos zamrznjenih vial, shranjenih pri temperaturi od $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$*

- Pladnji z vialami z zaprtim pokrovom, ki vsebujejo 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe ( $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), so lahko na temperaturi do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  največ 3 minute.
- Pladnji z vialami z odprtim pokrovom ali pladnji, ki vsebujejo manj kot 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe ( $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), so lahko na temperaturi do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  največ 1 minuto.

Vialo, odstranjeno s pladnja, je treba odtaliti za uporabo.

### Razredčeno cepivo

Dokazani sta bili 6-urna kemična in fizikalna stabilnost, vključno s časom prevoza, med uporabo pri od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Z

mikrobiološkega vidika je treba cepivo uporabiti takoj, razen če način redčenja izključuje tveganje za mikrobnost kontaminacijo. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

#### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Med shranjevanjem je treba čim bolj zmanjšati izpostavljenost sobni svetlobi, neposredni sončni svetlobi in ultravijolični svetlobi.

Z odtaljenimi vialami je mogoče delati na sobni svetlobi.

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

#### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

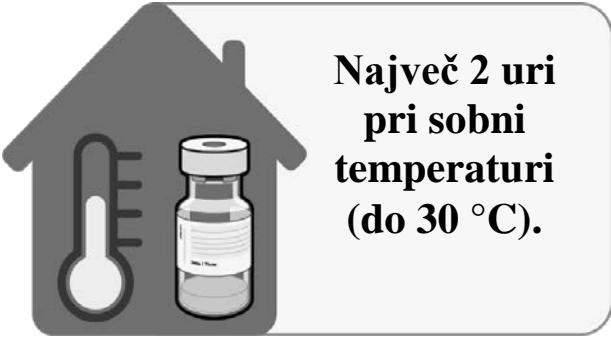
2-ml prozorna večodmerna viala (steklo tipa I) z zamaškom (sintetična bromobutilna guma) in odtržno plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom. Ena viala vsebuje 6 odmerkov, glejte poglavje 6.6.

Velikost pakiranja: 195 vial.

#### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

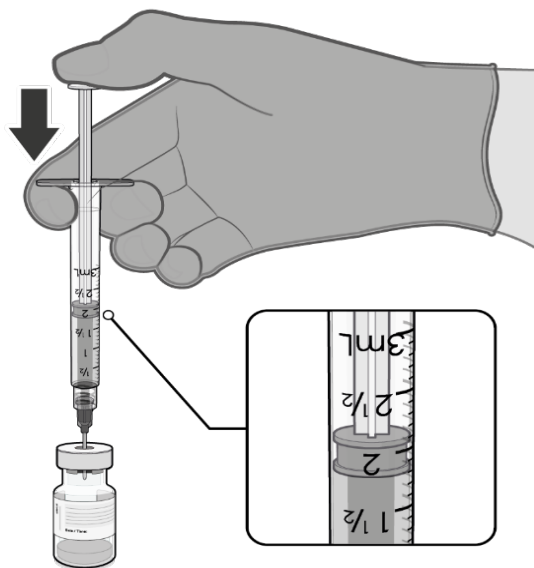
##### Navodila za ravnanje

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

ODTALJEVANJE PRED REDČENJEM	
 <p><b>Največ 2 uri pri sobni temperaturi (do <math>30\text{ }^{\circ}\text{C}</math>).</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Večodmerna viala se shranjuje zamrznjena in jo je treba pred redčenjem odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene vialo prestaviti v okolje s temperaturo od <math>2\text{ }^{\circ}\text{C}</math> do <math>8\text{ }^{\circ}\text{C}</math>. Poln pladenj s 195 vialami se odtali v 3 urah. Vialo je za takojšnjo uporabo mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do <math>30\text{ }^{\circ}\text{C}</math>.</li><li>• Neodprto vialo lahko shranjujete do 1 mesec pri temperaturi od <math>2\text{ }^{\circ}\text{C}</math> do <math>8\text{ }^{\circ}\text{C}</math>. Znotraj 1-mesečnega roka uporabnosti pri temperaturi od <math>2\text{ }^{\circ}\text{C}</math> do <math>8\text{ }^{\circ}\text{C}</math> se sme do 12 ur porabiti za prevoz.</li><li>• Odtaljena viala naj se ogreje na sobno temperaturo; pred redčenjem jo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.</li><li>• Pred redčenjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste, motne, amorfne delce.</li></ul>

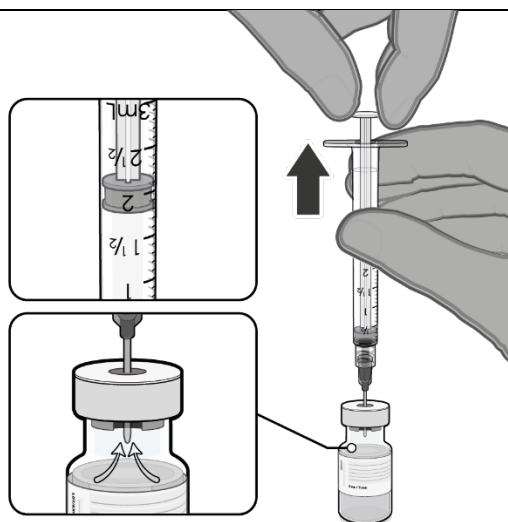


## REDČENJE



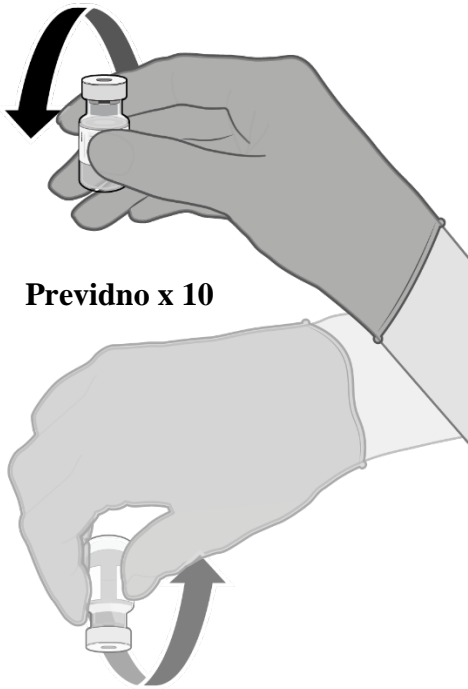
**1,8 ml 0,9-% natrijevega klorida za injiciranje**

- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z 1,8 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.



**Izvlomite bat do 1,8 ml, da odstranite zrak iz vial.**

- Preden iglo odstranite iz vial, izenačite tlak v viali tako, da izvlomite 1,8 ml zraka v prazno brizgo vehikla.



**Previdno x 10**

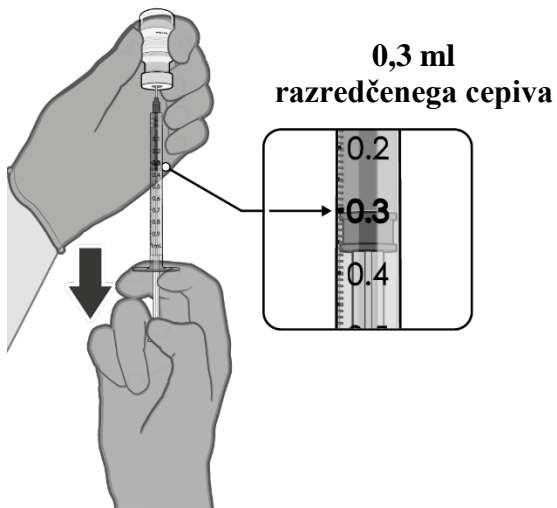
- Razredčeno disperzijo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Razredčeno cepivo mora biti belkasta disperzija brez vidnih delcev. Razredčenega cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.



**Zabeležite ustrezn datum in čas.  
Uporabite v 6 urah po redčenju.**

- Razredčene vial je treba označiti z ustreznim datumom in časom.
- Po redčenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 6 urah, vključno z morebitnim časom prevoza.
- Razredčene disperzije ne zamrzujte ali stresajte. Če je shranjena v hladilniku, počakajte, da se razredčena disperzija pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

## PRIPRAVA POSAMEZNIH 0,3 ml ODMERKOV CEPIVA COMIRNATY



- Po redčenju vsebuje viala 2,25 ml, iz česar je mogoče izvleči 6 odmerkov po 0,3 ml.
- Zamašek vial z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zloženecem.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty.

Za izvlek šestih odmerkov iz ene viala je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora.

Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene viala.

- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Morebitno neuporabljeno cepivo zavržite v 6 urah od redčenja.

### Odstranjevanje

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

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1528/001

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. december 2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine (učinkovin)

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Nemčija

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
35401 Marburg  
Nemčija

Rentschler Biopharma SE  
Erwin-Rentschler-Strasse 21  
88471 Laupheim  
Nemčija

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
1 Burt Road  
Andover, MA 01810  
ZDA

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

Ob upoštevanju razglašene izredne razmere mednarodnih razsežnosti na področju javnega zdravja (Public Health Emergency of International Concern) in z namenom zagotoviti pravočasno dobavo je to cepivo predmet časovno omejene izjeme, ki omogoča zanašanje na kontrolno testiranje serij, ki se izvaja na registriranih raziskovalnih mestih v tretjih državah. Ta primer izjeme preneha veljati 31. avgusta 2021. Uvedbo ureditve z nadzorom serij v EU, vključno s potrebnimi spremembami dovoljenja za promet z zdravilom, je treba dokončati do najkasneje 31. avgusta 2021 v skladu z dogovorjenim načrtom za ta prenos testiranja. Poročila o napredku je treba vložiti 31. marca 2021 in jih vključiti v letno vlogo za podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

### C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

### D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za dokončanje karakterizacije učinkovine in končnega zdravila mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti dodatne podatke.	Julij 2021. Vmesna poročila: 31. marec 2021
Za zagotovitev dosledne kakovosti zdravila mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti dodatne informacije za okrepitev strategije nadzora, vključno s specifikacijami učinkovine in končnega zdravila.	Julij 2021. Vmesna poročila: 31. marec 2021
Za potrditev profila čistoče in zagotovitev izčrpne kontrole kakovosti in doslednosti med serijami ves čas življenjskega cikla končnega zdravila mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti dodatne informacije o postopku sinteze in strategiji nadzora za pomožno snov ALC-0315.	Julij 2021. Vmesna poročila: januar 2021, april 2021.
Za potrditev profila čistoče in zagotovitev izčrpne kontrole kakovosti in doslednosti med serijami ves čas življenjskega cikla končnega zdravila mora	Julij 2021. Vmesna poročila:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti dodatne informacije o postopku sinteze in strategiji nadzora za pomožno snov ALC-0159.	januar 2021, april 2021.
Za zagotovitev učinkovitosti in varnosti cepiva Comirnaty mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končno poročilo o klinični študiji za randomizirano, s placebom nadzorovano, za opazovalca slepo študijo C4591001.	December 2023



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****NALEPKA NA KARTONSKI ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

COMIRNATY koncentrat za disperzijo za injiciranje  
mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Po redčenju ena viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: ALC-0315, ALC-0159, DSPC, holesterol, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, saharoza, voda za injicije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za disperzijo za injiciranje  
195 večodmernih vial

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

intramuskularna uporaba po redčenju  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za več informacij poskenirajte kodo QR.

Pred uporabo razredčite: eno vialo razredčite z 1,8 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Datum izteka uporabnosti pri 2 °C do 8 °C: .....

(največ 1 mesec; prejšnji datum izteka roka uporabnosti naredite nečitljiv)

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjevanje:

Pred redčenjem shranjujte pri od  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju je treba cepivo shranjevati pri od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  in uporabiti v 6 urah. Neuporabljeno cepivo zavržite.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz, Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1528/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

COMIRNATY sterilni koncentrat  
mRNK cepivo proti COVID-19  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

6 odmerkov po razredčenju

**6. DRUGI PODATKI**

Datum/čas, ko se cepivo zavrže:

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Comirnaty koncentrat za disperzijo za injiciranje mRNK cepivo proti COVID-19 (s spremenjenimi nukleozidi)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden vas bodo cepili s tem cepivom, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je cepivo Comirnaty in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty
3. Kako se daje cepivo Comirnaty
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Comirnaty
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo Comirnaty in za kaj ga uporabljamo**

Cepivo Comirnaty je cepivo za preprečevanje COVID-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2.

Cepivo Comirnaty se daje odraslim in mladostnikom, starim 12 let ali več.

Cepivo povzroči, da imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) tvori protitelesa in krvne celice, ki učinkujejo proti virusu in ščitijo pred COVID-19.

Ker cepivo Comirnaty ne vsebuje virusa, ki bi povzročil imunost, ne more povzročiti, da zbolite za COVID-19.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Comirnaty**

##### **Cepiva Comirnaty ne smete dobiti**

- če ste alergični na učinkovino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden vam dajo cepivo, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kadar koli v preteklosti imeli resno alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po prejemu katerega koli cepiva ali po prejemu cepiva Comirnaty;
- ste zaradi postopka cepljenja živčni ali ste kadar koli omedleli po injiciranju z iglo;
- imate resno bolezen ali okužbo z visoko telesno temperaturo. Vendar pa se lahko cepite, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihal, kot je prehlad;
- imate težave s strjevanjem krvi, se vam hitro pojavijo modrice ali uporabljate zdravila za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslabilen imunski sistem, na primer zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali jemljete zdravila, kot so kortikosteroidi, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

Po cepljenju s cepivom Comirnaty so poročali o zelo redkih primerih miokarditisa (vnetje srčne mišice) in perikarditisa (vnetje mreže, ki obdaja srce). Primeri so se pojavili predvsem v prvih dveh tednih po cepljenju, pogosteje po drugem cepljenju in pogosteje pri mlajših moških. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so kratka sapa (zadihanost), palpitacije in bolečine v prsnem košu; če se ti znaki pojavijo, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Kot pri vseh cepivih morda tudi cepivo Comirnaty ne bo povsem zaščitilo vseh cepljenih oseb, prav tako pa ni znano, kako dolgo zaščita učinkuje.

Morda boste prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty. Tretji odmerek morda še vedno ne zagotavlja popolne imunosti proti COVID-19 pri imunsko oslabljenih osebah. V teh primerih morate še naprej vzdrževati fizične previdnostne ukrepe za preprečevanje COVID-19. Če je ustrezno, je treba cepiti tudi osebe, s katerimi ste v tesnem stiku. O ustreznih individualnih priporočilih se pogovorite z zdravnikom.

### **Otroci**

Cepivo Comirnaty se ne priporoča za otroke, stare manj kot 12 let.

### **Druga zdravila in cepivo Comirnaty**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli drugo zdravilo ali ste se pred kratkim cepili.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vas cepijo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri učinki cepljenja, omenjeni v poglavju 4 (Možni neželeni učinki), lahko začasno vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Počakajte, da ti učinki minejo, preden vozite ali upravljate stroje.

### **Cepivo Comirnaty vsebuje kalij in natrij**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako se daje cepivo Comirnaty**

Cepivo Comirnaty se po redčenju daje v obliki injekcije 0,3 ml v mišico nadlahti.

Prejeli boste 2 injekciji.

Drugi odmerek enakega cepiva je priporočljivo dobiti 3 tedne po prvem odmerku, da dokončate serijo cepljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Comirnaty, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Najmanj 6 mesecev po drugem odmerku se lahko posameznikom, starim 18 let ali več, da poživitveni odmerek (tretji odmerek) cepiva Comirnaty.

Če ste imunsko oslabljeni, boste morda prejeli tretji odmerek cepiva Comirnaty vsaj 28 dni po drugem odmerku.



#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi cepivo Comirnaty neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zelo pogosti neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- mesto injiciranja: bolečina, oteklina,
- utrujenost,
- glavobol,
- bolečine v mišicah,
- mrzlica,
- bolečine v sklepih,
- driska,
- zvišana telesna temperatura.

Nekateri od teh neželenih učinkov so bili pri mladostnikih, starih od 12 do 15 let, nekoliko pogostejši kot pri odraslih.

**Pogosti neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov

- rdečina na mestu injiciranja,
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje.

**Občasni neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- povečane bezgavke (pogosteje opaženo pri požitvenem odmerku),
- splošno slabo počutje,
- bolečine v roki,
- nespečnost,
- srbenje na mestu injiciranja,
- alergijske reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje,
- občutek šibkosti ali pomanjkanja energije/zaspanost,
- zmanjšan apetit,
- pretirano potenje,
- nočno potenje.

**Redki neželeni učinki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- začasna enostranska otrplost obraza,
- alergijske reakcije, kot sta koprivnica ali otekanje obraza.

**Neznana pogostnost** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- resna alergijska reakcija,
- vnetje srčne mišice (miokarditis) ali vnetje mreže, ki obdaja srce (perikarditis), posledice so lahko kratka sapa (zadihanost), palpitanje ali bolečine v prsnem košu,
- obsežno otekanje cepljenega uda,
- otekanje obraza (pri bolnikih, ki so prejeli dermatološka polnila za obraz, lahko pride do otekanja obraza).

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V** in vključite številko serije, če je na voljo. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje cepiva Comirnaty

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, datumu izteka roka uporabnosti in uporabi ter rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Znotraj 9-mesečnega roka uporabnosti je mogoče neodprte viale shranjevati in prevažati pri temperaturi od  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  v enkratnem obdobju do 2 tednov, nato pa se jih lahko vrne na temperaturo od  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

*Prenos zamrznjenih vial, shranjenih pri ultra nizki temperaturi ( $< -60\text{ }^{\circ}\text{C}$ )*

- Pladnji z vialami z zaprtim pokrovom, ki vsebujejo 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe z ultra nizko temperaturo ( $< -60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), so lahko na temperaturi do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  največ 5 minut.
- Pladnji z vialami z odprtim pokrovom ali pladnji, ki vsebujejo manj kot 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe z ultra nizko temperaturo ( $< -60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), so lahko na temperaturi do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  največ 3 minute.
- Potem ko pladnje z vialami, ki so bili izpostavljeni temperaturi do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , vrnete v zamrznjeno hrambo, morajo tam ostati najmanj 2 uri, preden jih smete znova vzeti iz nje.

*Prenos zamrznjenih vial, shranjenih pri temperaturi od  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$*

- Pladnji z vialami z zaprtim pokrovom, ki vsebujejo 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe ( $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), so lahko na temperaturi do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  največ 3 minute.
- Pladnji z vialami z odprtim pokrovom ali pladnji, ki vsebujejo manj kot 195 vial, odvzeti iz zamrznjene hrambe ( $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), so lahko na temperaturi do  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  največ 1 minuto.

Vialo, odstranjeno s pladnja, je treba odtaliti za uporabo.

Po odtaljevanju je treba cepivo razredčiti in takoj uporabiti. Vendar pa podatki o stabilnosti med uporabo kažejo, da je mogoče nerazredčeno cepivo, odstranjeno iz zamrzovalnika, do 1 mesec shranjevati pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Znotraj 1-mesečnega roka uporabnosti pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  se sme do 12 ur porabiti za prevoz. Pred uporabo lahko neodprto cepivo shranjujete do 2 uri pri temperaturi do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Po razredčenju je treba cepivo shranjevati in prevažati pri temperaturi od  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  in uporabiti v 6 urah. Neporabljeno cepivo zavržite.

Ko vialo vzamete iz zamrzovalnika in jih razredčite, jih je treba označiti z novim časom in datumom, ko je treba cepivo zavreči. Odtaljenega cepiva se ne sme ponovno zamrzniti.

Tega cepiva ne uporabljajte, če so v razredčenem cepivu delci ali je cepivo obarvano.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje cepivo Comirnaty

- Učinkovina je mRNA cepivo proti COVID-19. Po redčenju viala vsebuje 6 odmerkov po 0,3 ml s po 30 mikrogrami mRNA.
- Druge sestavine cepiva so:
  - ((4-hidroksibutil)azanediil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat) (ALC-0315)
  - 2-[(polietilenglikol)-2000]-N,N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)
  - 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC)
  - holesterol
  - kalijev klorid
  - kalijev dihidrogenfosfat
  - natrijev klorid
  - natrijev hidrogenfosfat dihidrat
  - saharoza
  - voda za injekcije

### Izgled cepiva Comirnaty in vsebina pakiranja

Cepivo je bela do belkasta disperzija (pH: 6,9–7,9) v večodmernih vialah s po 6 odmerki v prozorni 2-ml viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom in odtržno plastično zaporko (flip-off) z aluminijastim tesnilom.

Velikost pakiranja: 195 vial.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalci

BioNTech Manufacturing GmbH  
Kupferbergterrasse 17 - 19  
55116 Mainz  
Nemčija

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

BioNTech Manufacturing GmbH  
Tel: +49 6131 90840

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel:+34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +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

**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  
farmaceutvske 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

## Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLL}

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Za navodilo o uporabi v različnih jezikih poskenirajte kodo QR z mobilno napravo.



URL: [www.comirnatyglobal.com](http://www.comirnatyglobal.com)

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

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

---

### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo Comirnaty dajte intramuskularno po redčenju kot primarno serijo 2 odmerkov (po 0,3 ml) v razmaku 3 tednov. Najmanj 6 mesecev po drugem odmerku se lahko posameznikom, starim 18 let ali več, da poživitveni odmerek (tretji odmerek) cepiva Comirnaty.

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče dati tretji odmerek najmanj 28 dni po drugem odmerku.

#### Sledljivost

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

#### Navodila za rokovanje

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

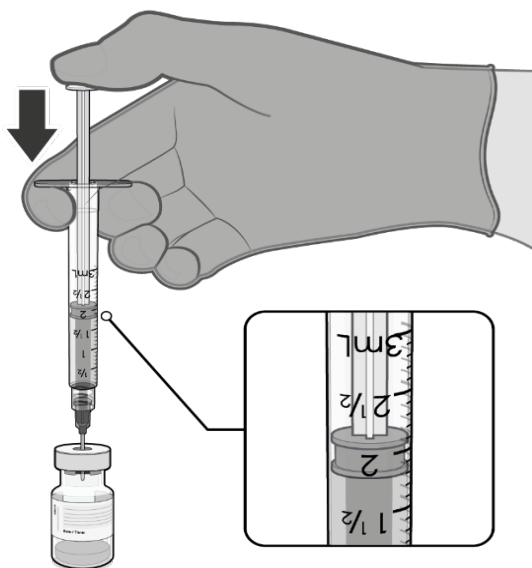
## ODTALJEVANJE PRED REDČENJEM



**Največ 2 uri  
pri sobni  
temperaturi  
(do 30 °C).**

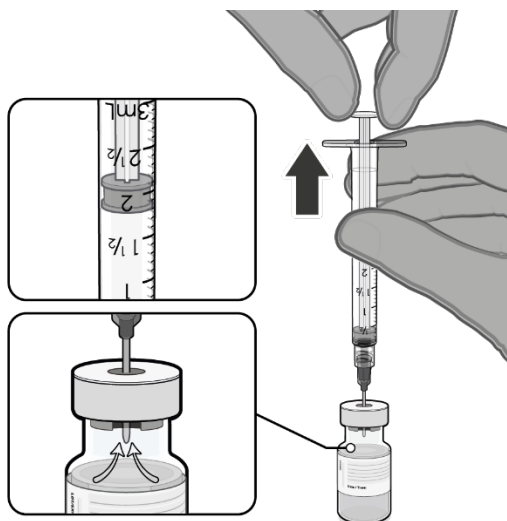
- Večodmerna viala se shranjuje zamrznjena in jo je treba pred redčenjem odtaliti. Za odtaljevanje je treba zamrznjene viala prestaviti v okolje s temperaturo od 2 °C do 8 °C. Poln pladenj s 195 vialami se odtali v 3 urah. Viala je za takojšnjo uporabo mogoče odtaliti tudi tako, da so 30 minut na temperaturi do 30 °C.
- Neodprto vialo lahko shranjujete do 1 mesec pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Znotraj 1-mesečnega roka uporabnosti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C se sme do 12 ur porabiti za prevoz.
- Odtaljena viala naj se ogreje na sobno temperaturo; pred redčenjem jo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Pred redčenjem lahko odtaljena disperzija vsebuje bele do belkaste, motne, amorfne delce.

## REDČENJE



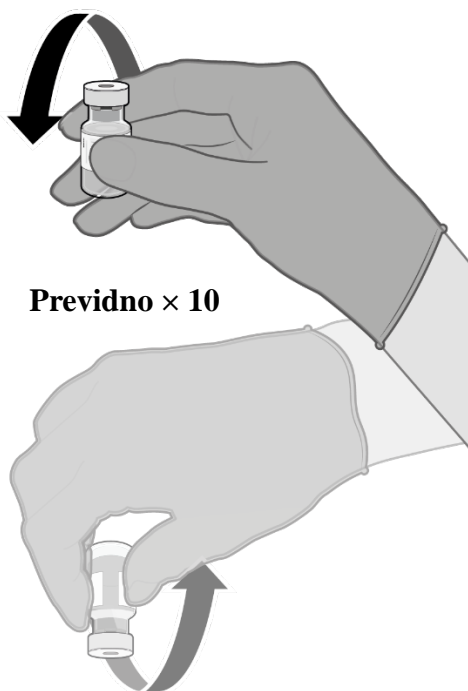
**1,8 ml 0,9-% natrijevega klorida za  
injiciranje**

- Odtaljeno cepivo je treba razredčiti v originalni viali z 1,8 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje z uporabo igle velikosti 21 G ali tanjšo in upoštevanjem aseptične tehnike.



**Izvlecite bat do 1,8 ml, da odstranite zrak iz viale.**

- Preden iglo odstranite iz viale, izenačite tlak v viali tako, da izvlečete 1,8 ml zraka v prazno brizgo vehikla.



**Previdno × 10**

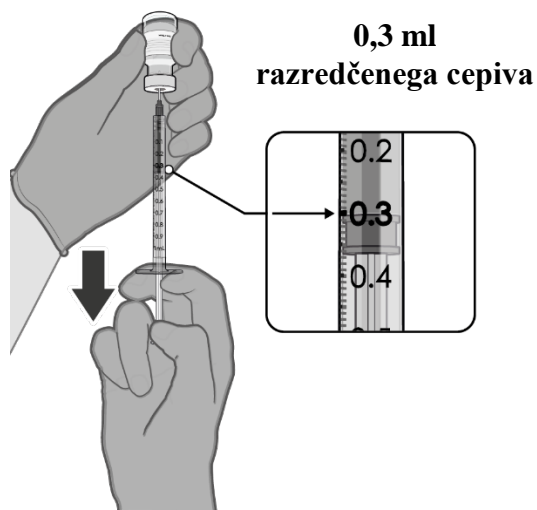
- Razredčeno disperzijo previdno 10-krat obrnite. Ne stresajte.
- Razredčeno cepivo mora biti belkasta disperzija brez vidnih delcev. Razredčenega cepiva ne uporabite, če opazite delce ali obarvanje.



**Zabeležite ustrezn datum in čas.  
Uporabite v 6 urah po redčenju.**

- Razredčene vial je treba označiti z ustreznim datumom in časom.
- Po redčenju shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 30 °C in uporabite v 6 urah, vključno z morebitnim časom prevoza.
- Razredčene disperzije ne zamrzujte ali stresajte. Če je shranjena v hladilniku, počakajte, da se razredčena disperzija pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

#### **PRIPRAVA POSAMEZNIH 0,3 ml ODMERKOV CEPIVA COMIRNATY**



- Po redčenju vsebuje viala 2,25 ml, iz česar je mogoče izvleči 6 odmerkov po 0,3 ml.
- Zamašek vial z aseptično tehniko očistite z antiseptičnim zložencem.
- Izvlecite 0,3 ml cepiva Comirnaty.

Za izvlek šestih odmerkov iz ene vial je treba uporabiti injekcijske brizge in/ali igle z majhnim volumnom mrtvega prostora. Kombinacija injekcijske brizge in igle ne sme imeti več kot 35 mikrolitrov mrtvega prostora.

Če se uporabljajo standardne injekcijske brizge in igle, morda ne bo dovolj količine za izvlek šestega odmerka iz ene vial.

- En odmerek mora vsebovati 0,3 ml cepiva.
- Če preostanek cepiva v viali ne zadošča za polni odmerek 0,3 ml, vialo in preostalo količino cepiva zavržite.
- Morebitno neuporabljeno cepivo zavržite v 6 urah od redčenja.

#### **Odstranjevanje**

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